

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA CANDİDEMİ
AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslıhan ÖZEN**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU**

**İZMİR
NİSAN-2017**

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOĞI VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA CANDİDEMİ
AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslıhan ÖZEN**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU**

**İZMİR
NİSAN-2017**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
TABLolar	III
ŞEKİLLER	IV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hüresel Yapı ve Mikrobiyoloji	2
2.2. Virülans Faktörleri ve Patogenez	5
2.3. Klinik Enfeksiyon ve Tanımları	5
2.4. Epidemiyoloji	7
2.5. Tanı	9
2.5.1. Direkt Mikroskopi	9
2.5.2. Kültür	10
2.5.3. Seroloji	10
2.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	11
2.6. Risk Faktörleri	12
2.7. Candida Türlerinde Antifungal Duyarlılık	13
2.7.1. Candida Türlerinde Antifungal Duyarlılık Testleri	14
2.8. Tedavi Yöntemi	15
2.8.1. YBÜ’de Antifungal Profilaksi	15
2.8.2. YBÜ’de Preemptif Antifungal Tedavi	16
2.8.3. YBU’de Empirik Antifungal Tedavi	17
2.9. Yoğun Bakımda Prognostik ve Organ Yetmezliği Skorum Sistemleri	18
2.9.1. APACHE II	19
2.9.2. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi-1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment=SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score)	21
2.9.3. MODS	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Planı	23
3.2. Olguların Seçimi	23
3.3. Verilerin Toplanması	23
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
7. ÖZET	38
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
C	: Kandida
KAG	: Koroner Anjiyografi
KKİ	: Kandida Kolonizasyon İndeksi
KOH	: Potasyum Hidroksit
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MODS	: Multipl Organ Dysfunction Score
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
TAK	: Trakeal Aspirat Kültürü
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Mantar Hücre Yapısı	4
Şekil 2: Candida Kolonilerinin Görünümü	4
Şekil 3: <i>C. Albicans</i> 'ın Dimorfik Görünümü	4
Şekil 4: Kandidemi Tedavisinde Empirik Tedavi Algoritması	18



TABLolar

Tablo 1: Bazı <i>Candida</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri	3
Tablo 2: İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonu Gelişimi İçin Risk Faktörleri	12
Tablo 3: <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	14
Tablo 4: APACHE II skorlama sistemi	20
Tablo 5: SOFA sistemi	21
Tablo 6: Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru – MODS	22
Tablo 7: Olguların gruplara ve cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı	25
Tablo 8: Olgularda üreme yerleri ve üreme sonuçları dağılımı	26
Tablo 9: Olguların gruplara göre kategorik değişkenleri dağılımı	28
Tablo 10: Cerrahi nedenle yatan olguların gruplara göre yatış tanıları dağılımı	29
Tablo 11: Olguların gruplara göre klinik sürekli değişkenleri dağılımı	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda tanı ve tedavi amaçlı yapılan invazif girişimlerin artması, gelişen cerrahi teknikler, immünyetmezlikli hastaların artışı ve yaşam süresinde uzamayla birlikte sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon sıklığı da artış göstermektedir. Özellikle büyük cerrahi girişimlerin yapıldığı, organ transplantasyonu ve kanser tedavilerinin yoğun olarak uygulandığı üçüncü basamak hastanelerle, büyük yoğun bakım ünitelerine sahip hastanelerde bu enfeksiyonlar önemli sorun yaratmaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanımı hastaneye başvuru sırasında enfeksiyonu bulunmayan bir hastanın hastaneye kabulünden ≥ 48 saat sonrasında veya taburculuktan sonraki ≤ 48 saat içinde enfeksiyon gelişmesidir (1). Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar içinde önemli bir grubu mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır. Son 20 yılda nozokomiyal mantar enfeksiyonlarında 2-12 kat artış görülmüştür (2). Mantar enfeksiyonlarında en sık olarak *Candida* türleri izole edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde *Candida* suşları, *koagülaz negatif stafilokoklar*, *Staphylococcus aureus* ve *enterokok* türlerini takiben dördüncü sırada yer alan hastane kaynaklı enfeksiyon etkenidir. *Candida* türlerine bağlı invazif enfeksiyonların sıklığında da artış olduğu bildirilmektedir. *C. albicans* en sık invazif *Candida* enfeksiyonu etkenidir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar non-albicans *Candida* suşlarının sıklığının da giderek arttığını göstermektedir (3). Özellikle yoğun bakım ünitesine yatan hastaların birçoğunda kandida kolonizasyonu gelişmektedir. Ancak bu hastaların sadece bir kısmında sistemik kandida enfeksiyonu gelişmektedir (4).

Yapılan birçok çalışmadan da anlaşılacağı üzere; hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler kandidemi gelişmesi ve yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Çalışmamızda; *candida* kolonizasyonu açısından çok elverişli bir ortamda takip edilen yoğunbakım hastalarında, kandidemi gelişen ve sadece *candida* kolonizasyonu olup kandidemi gelişmeyen hastaların risk faktörlerini kıyaslanması ve bu sayede kandidemi gelişimine yatkın hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu hastaların epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin iyi anlaşılması ile kandidemi için korunma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi sağlanacaktır. Bu sayede tedavi maliyetlerinin ve mortalite oranlarının azalacağı aşikardır.

2. GENEL BİLGİLER

Candida'lara ait ilk bilgiler Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. Galen ve Pepy 1665 yılında pamukçuğu tanımlamış, Langerbek 1839 yılında oral lezyonu olan hastadan mayayı izole etmiştir. Berkhout 1923 yılında sinonim olarak *Candida albicans*'ı kullanmıştır. İkinci dünya savaşından sonra antibiyotik kullanımının artması ile daha önce rastlanılmayan *Candida* enfeksiyonlarının klinik formları görülmeye başlanmıştır. Son yıllarda risk faktörlerinin artması nedeniyle invazif kandidiazis enfeksiyonları ve buna bağlı mortalite ve morbiditede artış izlenmektedir (5).

2.1. Hücresel Yapı ve Mikrobiyoloji

Candida cinsi mantarlar çok katlı hücre duvarına ve hücre membranına sahiptir. Hücre duvarı hücreye şeklini verir ve osmotik basınca bağlı patlamaya karşı hücreyi korur. Moleküllerin hücre içine ve dışına geçişinde rol oynar. Hücre duvarını temel olarak (%80-90) karbonhidratlar, (%5-15) proteinler ve (%2-5) lipidler oluşturur. Karbonhidratların %20-30'u mannopteinlerden, %50-60'ı beta glukanolardan ve %0.6-2.7'si kitinden oluşur (Şekil 1). Mannopteinlerdeki farklılıklar *Candida* alt türlerinin ayrılması için kullanılır. *Candida*'ların hücre duvarında bulunan lipidler ise sterol esterleri (zimosterol), serbest sterol (ergosterol), trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşmaktadır (6).

Candida hücreleri ökaryotik olduklarından membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Çekirdek içerisinde; çekirdekçik ve lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada; mitokondri, golgi aygıtı, vakuoller, çeşitli veziküller ve 80-S ribozomlar yer alır. Hücre sitoplazmasında, mantarın yaşamında önemli yer tutan ve turgor basıncına karşı koyan hücre iskeleti vardır. Mikrotübül, aktin ve miyozin komponentlerini içerir. Hücre duvarı ve hücre membranı ile ilişkidir (5).

Candida hücreleri 3-5 mikrometre çapında, ince duvarlı, tomurcuklanarak üreyen oval veya yuvarlağımsı hücrelerdir. Sabouraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37 °C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler

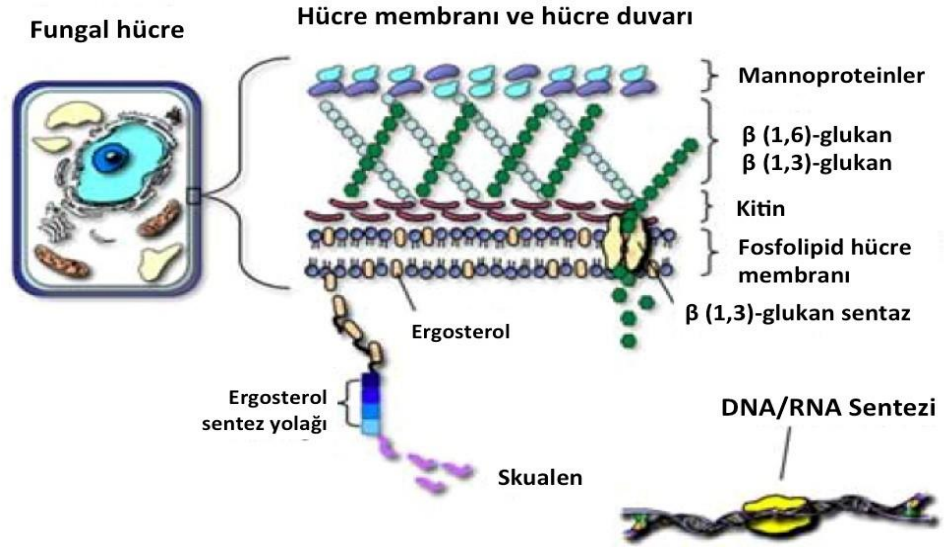
yaparlar (Şekil 2). Fungi imperfecti sınıfı içerisinde criptococcosea ailesinin bir üyesidir. Latince “candidus” kelimesi göz kamaştırıcı beyaz anlamına gelmekte ve koloni görünümüne uygun olarak kullanılmaktadır. Uygun koşullarda maya şeklinde (blastospor) veya psödohifa şeklinde bulunabilir. *C.albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (Şekil 3) (5).

Bazı *Candida* türleri septalı silindirik uzantılar oluşturabilir (germ tüp). *C.albicans* suşlarının çoğu germ tüp oluşturur ve bu hızlı mikrobiyolojik tanınmasında yardımcıdır. Ancak yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar da görülebilmektedir (7). Özellikle patojen olan türler 25-37 °C’de, saprofit özellik gösteren türler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. Temel identifikasyon şekli morfolojik prosedürler yerine fizyolojik parametrelere dayanmaktadır. Kesin tür tanımlaması ilk üreme tesbiti sonrası yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile yapılır (Tablo 1) (5, 8).

Tablo 1. Bazı *Candida* türlerinin biyokimyasal özellikleri

	G	MA	SU	TR	GA	SE	KS	R	L	D	ME	U	NO3	NO2
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C.guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. kefyri</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

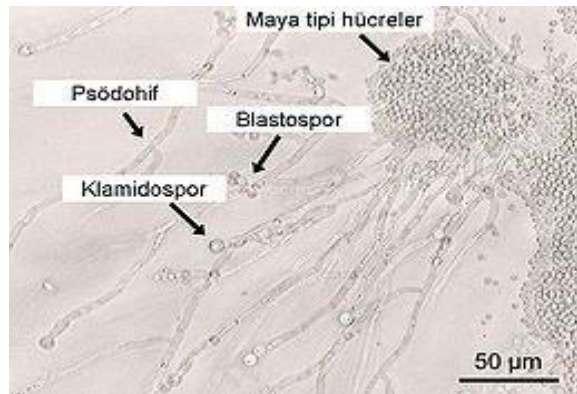
G; glukoz, MA; maltoz, SU; sukroz, TR; trehaloz, GA; galaktoz, SE; sellobiyoz, KS; ksiloz, R; rafinoz, L; laktoz, D; dulcitol, ME; melibiyoz, U; üreaz, NO3; nitrat, NO2; nitrit



Şekil 1. Mantar hücre yapısı



Şekil 2. *Candida* kolonilerinin görünümü



Şekil 3. *Candida albicans*'ın dimorfik görünümü

Toplam 150'den fazla *Candida* türü bulunmaktadır. Ancak bunlardan yalnızca birkaçı insanda enfeksiyona neden olabilmektedir. İnsanda enfeksiyona neden olan bu türler *C.albicans*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.dublinsiensis* ve *C.glabrata* (önceki adıyla *Torulopsis glabrata*)'dır (5, 9).

2.2. Virülans Faktörleri ve Patogenez

Candida türlerinin virülans faktörleri; germ tüp oluşturması, “slime” faktörü, ekstrasellüler matris proteinlerine adezyonu sağlayan yüzey integrin benzeri moleküller, sideroforları kullanabilme özelliği, proteaz, fosfolipaz, hyaluronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz enzimleri, endotoksin benzeri aktivite, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, fenotipik değişim ve hücre duvar bileşenleridir (5, 9). Bu virülans faktörleri *Candida* enfeksiyonlarının meydana gelmesinde önemli rol oynar. Ancak fırsatçı mantar enfeksiyonlarında konağa ait faktörler daha ön plana çıkmaktadır (5, 6).

Candida türlerine karşı primer savunma mekanizması bütünlüğü korunmuş deri ve mukozal membranlardır. Deri bütünlüğünü bozan veya mukozal hasara yol açan herhangi bir durumda sağlıklı bireylerde dahi *Candida* invazyonu kolaylaşır.

İmmün sistemin çoğu hücre ve bileşeni *Candida* türlerine karşı savunmada kritik öneme sahiptir. Disemine *Candida* enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü sıklıkla sitotoksik kemoterapi sonucu gelişen iyatrojenik nötropenidir. Bu, nötrofillerin *Candida* türlerine karşı savunmadaki önemini göstermektedir (5).

2.3. Klinik Enfeksiyon Tanımları

Candida 'lar mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida* türüne ait organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar için kandidiyazis terimi kullanılmaktadır. Kandidiyazis olguları yüzeysel ve invazif olarak iki grupta incelenebilir. Yüzeysel kandidiyazis, müköz ve kütanöz bölgelerde oluşan enfeksiyonlardır. Invazif kandidiazis ise iki grupta incelenebilir. Tek bir organda

sınırlı ise lokal invazif, yaygın enfeksiyon mevcut ise dissemine/derin invazif olarak adlandırılır (10).

Yüzeysel enfeksiyonlar genellikle toplum kökenlidir ve ciddi mortaliteye yol açmaz. Derin invaziv enfeksiyonlar ise daha çok nozokomiyal (hastane) kökenlidir.

Lokal invaziv *Candida* enfeksiyonları içinde; özefajit, gastrointestinal kandidiyaz, alt üriner system kandidiyazisi, pulmoner kandidiyazisi, merkezi sinir sistemi kandidiyazisi, kardiyovasküler kandidiyazisi, renal kandidiyazisi, peritonit, osteomyelit, artrit, endoftalmit sayılabilir (11).

İdrar kültüründe *Candida* üremesi yaygındır ancak bu durumun genellikle idrar yolu enfeksiyonuna işaret etmediği unutulmamalıdır. Uzun süreli antibiyotik kullanımı ve üretral kateter uygulanmasının artması gibi nedenlerle kandidüri insidansında ciddi bir artış gözlenmektedir. Kandidüri saptanan hastalarda etkenin kolonizasyon, kontaminasyon veya idrar yolu enfeksiyonu olduğunu belirlemek önemlidir. Ancak bu ayrımı yapabilmek güçtür. Kandidürinin idrar yolu enfeksiyonuna ait olduğu, sistoskopi veya biyopsi ile doku invazyonu veya mantar topunun saptanması ile kanıtlanabilir. Kandidüride en sık etken olarak karşımıza *C. albicans* çıkmaktadır. İatrojenik kandidürisi olan hastaların çoğunda spontan iyileşme görülür. Diabetik hastalar, üriner sistemde taşı ya da obstrüksiyonu olan hastalarda ise tedaviye direnç veya mesanede mantar topu olabileceği düşünülmelidir. *Candida* sistiti çoğunlukla üretral kateter komplikasyonu olarak karşımıza çıkar fakat diabetik hastalarda kateter olmaksızın da gelişebilir (5).

Yaygın invaziv *Candida* enfeksiyonları ise üç şekilde karşımıza çıkar: Kandidemi, akut yaygın (dissemine) kandidiyazisi ve kronik yaygın kandidiyazisi.

Akut yaygın kandidiyazisi sistemik bir enfeksiyondur ve genellikle antibakteriyel tedaviye rağmen düşmeyen bir ateş gözlenir. Nötropenik olmayan hastalarda da görülebilir. En sık rastlanan komplikasyonları ise; menenjit, beyin apsesi, renal apse, myokardit, endokardit, endoftalmit ve kütanöz apselerdir.

Kronik yaygın kandidiyazisi çoğunlukla lösemili hastaların nötropenik dönemlerinde ortaya çıkar ve herhangi bir organ tutulumu belirtisi olmayabilir.

Dirençli bir ateş mevcuttur. Nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer ve dalak büyüyebilir, alkalen fosfataz genellikle çok yüksek olup bilgisayarlı tomografide çoklu lezyonlar görülür. Tanı biyopsi materyalinin mikroskopik incelemesinde mantarın görülmesi ile doğrulanır. Ancak kültür pozitifliği %30'dur; kan kültürleri ise negatiftir. En sık etken *C.albicans* ve *C. tropicalis*'tir.

Kandidemi ise; klinik olarak enfeksiyon belirti ve bulgularının olduğu ama herhangi bir organ tutulumunun eşlik etmediği bir hastada, en az bir kan kültüründe *Candida* izole edilmesi olarak tanımlanır. Genel durumu düşkün, yaşlı, bağışıklığı baskılanmış hastalarda klinik belirti ve bulguların görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır ve kan kültüründen *Candida* izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir. Enfeksiyonun akut etkilerini ve uzun dönem sekellerini önlemek üzere bu hastalara da muhakkak tedavi başlanmalıdır.

2.4. Epidemiyoloji

Candida cinsi mantarlar toprakta, pek çok canlıda kolonize olarak, hastane çevresinde, cansız cisimlerde ve yiyeceklerde bulunabilir. *Candida* türleri laboratuvarında da nadiren kontamine olabilir. Ancak bu durumun iyi anlaşılabilmesi hastaların kültür sonuçlarının yorumlanmasında ve tedavi yönetiminde yanlışlıklara neden olabilmektedir (5).

Candida türleri insanlarda normal floranın bir üyesidir ve kommensal olarak yaşarlar. Ciltte, gastrointestinal sistem boyunca, çıkarılan balgamda, kadınlarda genital yolda, Foley kateteri bulunanlarda idrarda sıklıkla bulunurlar. Özellikle sağlık çalışanlarında ciltte taşıyıcılık oranı oldukça yüksektir. *C. albicans* normal florada en sık bulunan türdür. Hastanede yatan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla kontamine olurlar.

Hastanede, özellikle YBÜ'lerinde yatan hastaların büyük çoğunluğunda *Candida* türleri ile kolonizasyon gelişir. Ancak bu hastaların sadece bir kısmında sistemik *Candida* enfeksiyonu gelişmektedir. Hastaneye yatırılan hastalarda gelişen enfeksiyonların %1-8'ini fungal etkenler oluştururken, yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlarda bu oran %10-15'tir (11).

İnvazif *Candida* enfeksiyonları tüm invazif fungal enfeksiyonların %70-90'ını oluşturur (12). Son 30 yılda hastaneye yatan ve özellikle yoğun bakım ünitelerine yatan hastalarda fungal kolonizasyon ve enfeksiyon insidansı hızla artış göstermiştir. A.B.D'de fungal enfeksiyon ilişkili sepsis olguları 1979-2000 yılları arasında %207 oranında artış göstermiştir. *Candida* türleri en sık izole edilen etkenler olmuştur (13).

Kandidemi insidansı hastanelere ve hasta grubuna göre farklılık göstermekle birlikte 1.000 hasta kabulünde 0.01 ile 94, 10.000 hasta gününde ise 0.17 ile 22 arasında değişmektedir (14). A.B.D'de hastanede yatan hastaların kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenler arasında dördüncü sıradadır (15). Özellikle YBÜ' lerde bu oranlar daha yüksektir. Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmada Yapar ve ark. 2000-2003 yıllarında kandidemi insidansını 1.000 yatış için 0.24 olarak bildirmişlerdir ve bu olguların %53'ü YBÜ' lerde gelişmiştir (16). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise *Candida* spp. YBÜ'de kan dolaşımı enfeksiyonlarının %17.8'inde etken olarak saptanmıştır ve kandidemi insidansı 1.000 yatış için 39.1, 1.000 hasta günü için ise 2.85 olarak tespit edilmiştir (17). Erişkin hastalarda yapılan 75 ülkeden 1265 YBÜ' nin katıldığı EPIC II (Extended Prevalence of Infection in the ICU Study) çalışmasında nozokomiyal etkenlerin % 17'sini *Candida* spp.'in oluşturduğu ve üçüncü sıklıkta olduğu gösterilmiştir (18). Aynı çalışmanın verileri kullanılarak kan dolaşımı enfeksiyonlarının incelendiği başka bir çalışmada ise *Candida* spp. olguların % 12.6'sında etken olarak izole edilmiştir. Kandidemi prevalansı ise 1.000 YBÜ hastasında 6.87 olarak bildirilmiştir (19). Yeni yapılan bazı çalışmalar *Enterococcus* türleri ile aynı sıklıkta olduğu ve *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*' un ardından 3. sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. Bu veriler kan yayımı enfeksiyonlarının kan kültürü pozitifliği ile tanımlanması nedeniyle sınırlıdır. Eski otopsi serileri ve yeni klinik araştırmalar dissemine kandidiyazisli hastaların % 30-50'sinin negatif kan kültür üremesine sahip olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle gerçek dissemine kandidiyazis sıklığı kan kültürüne dayalı verilerde belirgin olarak düşük gösterilmektedir (20, 21).

2.5. Tanı

Kandidiyazis tanısı klinik bulgularla birlikte organizmayı gösteren laboratuvar bulguları eşliğinde konulmaktadır. Ancak klinik bulguların özgül olmaması, kan kültüründe üremenin geç olması ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığında zor üremesi nedeni ile invazif *Candida* enfeksiyonlarının kesin tanısını koymak oldukça güçtür. İnvazif *Candida* enfeksiyonu gelişen hastaların ancak % 50'sinde kan kültürü pozitifliği görülmektedir. Kan, kateter ve diğer steril vücut bölgeler dışındaki üremeler çoğu zaman anlamlı kabul edilmeyip kolonizasyon olarak değerlendirilir (22). Doğru tanı için klinik örnek uygun yerden uygun zamanda alınmalı ve iki saatten daha az bir süre içinde laboratuvara gönderilmelidir. Eğer bir gecikme olacaksa, normalde steril olan örnekler 37°C'de saklanmalı, normal flora ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise 4°C'de saklanmalıdır (23).

İnvazif kandidiyazis tanısında mayaların ve hif formlarının dokuda gösterilmesi ve etkenin kültür örneklerinde üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (24).

2.5.1. Direkt Mikroskopi

Mikrobiyoloji laboratuvarına, mantar enfeksiyonu ön tanısı ile gönderilen bütün örnekler direkt mikroskopi ile incelenmelidir. Direkt örnekte mantar elemanları görülmesi, kliniğe hızlı bir ön bilgi verilmesine olanak tanır. Kültür sonucu beklenmeden tedavi başlanabilir. Ayrıca direkt bakıda mantar elemanlarının varlığı kültürde üreyen kolonilerin kontaminasyon olmadıklarını da destekleyecektir.

Candida türleri 4-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-pozitif olarak boyanırlar. Steril bölgelerden alınan yaymalarda, maya hücrelerinin görülmesi, kandidiyazis tanısı için önemli olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Kalkoflor beyazına

boyama, gram boyama (fungal elementler gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir direct bakıda kullanılan yöntemlerdir. Germ tüp testi serumda, 37°C'de 90 dakika inkübe edildiğinde *C. albicans*'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla albicans dışı *Candida*'lardan ayırmaya yarayan testtir (25). *C. albicans* izolatlarının %90'ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Derin dokuların biyopsi örneklerinde mayanın görülmesi, kandidiyazisin kesin tanısını sağlar (5, 9).

2.5.2. Kültür

Mantarların kültürde üretilmesi, tanının konulmasında ve etkenin belirlenmesinde çoğu zaman şarttır. *Candida* türleri, hem normal floranın üyesi hem de patojen olarak bulunabilmeleri nedeniyle tüm kültür sonuçlarının hastanın klinik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (26, 27).

Sıklıkla SDA ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlamaya imkan vermektedir. Örneklerdeki bakteri kontaminasyonunu önlemek amaçlı ortama antibiyotik eklenebilir.

Candida türlerinin ilk izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar *Candida*, BD CHROMagar *Candida*, *Candida* DI) oldukça kullanışlıdır ve *albican* ile *albicans* dışı türleri birbirinden ayırabilir (28, 29). BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır. Kan kültürlerinin duyarlılığı düşük olmasına rağmen özgüllüğü yüksektir. Bu nedenle kan kültüründe *Candida* üremesi saptandığında kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir (5).

2.5.3. Seroloji

Serolojik yöntemler, özellikle duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama araçları olarak kullanıldıklarında, invazif fungal hastalıkların erken ve hızlı tanısına yardımcı olmaktadır (30).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının serolojik tanısında, mannan (Cand-Tec, Ramco Laboratories, Inc., Houston) ve mannoproteininin (Bichro-latex albicans)

antikorlarını tespit eden testler kullanılmış ancak bu antikor arama testleri yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Kolonize olan hastalarda da antikorların saptanması ve immünsüprese hastalarda invazif kandidiyazisde bile antikor oluşmaması testlerin duyarlılığını düşürmektedir. Bununla birlikte, kandidiyazis kliniği varlığında, ardışık alınan serum örneklerinde antikor titresinin artmaya devam etmesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya yardımcı olabilirler (31, 32).

Serumda veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler invazif mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı için daha değerlidir. Bu amaçla mannan, D-arabinitol, enolaz ve β -D-glukan araştırılmaktadır (31, 32).

Mannan, *Candida* hücre yüzeyinin, enfeksiyon sırasında, dolaşıma geçen karbonhidratıdır. Dolaşımdan çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızlı düşer. Bu nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği alınması gerekir. Farklı yayınlarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir (33).

Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testidir. Ardışık alınan kan örneklerinde saptanmasının duyarlılığı artıracağı kabul edilmektedir. Ayrıca enolaz *Candida* türlerine oldukça özgül olup, yüzeysel kandidiazislerde serumda saptanmaması bir avantajdır (34). Son yıllarda maya ve küfler için 1,3- β -D-glukan düzeyinin saptanması invazif hastalık için yardımcı tanımlayıcı bir test olarak öne çıkmıştır. 1,3- β -D glukan *Candida* hücre duvarının polisakkarit yapıdaki bileşeni olup, insan hücrelerinde bulunmaz. İnvazif kandidiyazisde, yüksek konsantrasyonlarda saptanmakla birlikte, türe özgü ayırım yapamamaktadır (35). İnvazif kandidiyazis tanısında kan kültürü dışında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından kabul edilen tek yöntemdir (35, 36).

2.5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu, az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA'sını saptayabilmektedir. Ancak insan ve mantar DNA'sının yüksek oranda benzerlik göstermesi, fungal hücre duvarına rağmen etkili bir DNA salınımı

olması ve örneklerin kontaminasyon riski olması tanıda sorunlara neden olmaktadır. Bunun yanında yüksek maliyeti de bir dezavantaj oluşturmaktadır. Kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastalarda PCR çalışıldığında duyarlılık ve özgüllüğü % 100 olarak tespit edilmiştir.

2.6. Risk Faktörleri

İnvazif *Candida* enfeksiyonları için bilinen risk faktörleri tablo 2’de sıralanmıştır. Yoğun bakımda yatan hastalar için özellikle büyük gastrointestinal operasyonlar, santral venöz kateter kullanımı, şiddetli sepsis, hemodiyaliz yapılan günler, total parenteral beslenme süresi, eritrosit süspansiyon transfüzyonu risk faktörleri arasında sayılabilir (37).

Tablo 2: İnvazif *Candida* Enfeksiyonu Gelişimi İçin Risk Faktörleri (22, 38, 39, 40)

İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">❖ Malignite❖ Nötropeni❖ Böbrek yetmezliği/Renal replasman tedavisi❖ Total parenteral nutrisyon(TPN) kullanımı❖ Santral venöz kateter varlığı❖ Mekanik ventilasyon❖ Akut pankreatit❖ Organ nakli❖ YBÜ’de uzun yatış süresi❖ Yüksek APACHE II skoru❖ Geniş spektrumlu ve çoklu antibiyotik kullanımı❖ Antifungal kullanımı öyküsü❖ Cerrahi girişim (özellikle abdominal)❖ Ciddi yanıklar❖ İmmünsüpresif tedavi❖ <i>Candida</i> kolonizasyonu

2.6.1. *Candida* Kolonizasyonu

İdrar sondası, balgam, boğaz, trakeal aspirat gibi steril olmayan vücut sıvısı ve bölgelerinden alınan kültürlerde *Candida* türlerinin üretilmesi kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir. Kolonizasyon öyküsü invazif *Candida* enfeksiyonu gelişimi için yapılan çalışmalarda belirlenmiş bir risk faktörüdür.

En sık kolonize olan bölgeler cilt, orofarinks, üriner sistem ve gastrointestinal sistemdir (41). *Candida* türlerinin ekzojen yolla kolonizasyonu, sağlık çalışanlarının taşıyıcı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (42). Çeşitli hasta gruplarında hem ekzojen hem de endojen yolla kolonizasyon gelişebilmektedir (14).

Ancak *Candida* türlerinin genotiplendirilmesini içeren çeşitli çalışmalarda ciddi *Candida* enfeksiyonu gelişen hastaların büyük çoğunluğunun kolonize olduğu *Candida* suşu ile enfekte olduğu gösterilmiştir (43).

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile belirlenebilmektedir. Kolonizasyon indeksi; kolonize olan vücut bölge sayısının alınan tüm örnekler oranı olarak kabul edilmektedir. Bu indeksi yüksek olan hastalarda kandidiyazis gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada *Candida* skoru arttıkça invazif kandidiyazis gelişme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı arttığı ve negatif ve pozitif prediktif değeri sırasıyla % 100, % 23.8 olarak bulunmuştur (44).

2.7. *Candida* Türlerinde Antifungal Duyarlılık

C. albicans, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* azol grubu, ekinokandinler ve amfoterisin B' ye oldukça duyarlıdır.

C. parapsilosis'in ekinokandin minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri diğer ilaçlardan biraz daha yüksek olsa da bu yükseklik direnç sınırında değildir ve klinik olarak tedaviye yanıt vermektedir.

C. glabrata flukonazol ve amfoterisin B ye diğer türlerden daha az duyarlı olup en fazla sorun oluşturan türdür. ABD'de *C. glabrata* görülme sıklığındaki yüksekliğe paralel olarak direnç oranları da yüksektir. Ayrıca flukonazole dirençli suşlar, varikonazol ve diğer azollere de direnç geliştirmektedir. Bu türde belirgin çapraz direnç vardır. Bu türe en etkin olabilecek ilaç ekinokandinlerdir.

C.krusei flukonazole intrinsek dirençli bir tür olup, amfoterisin B'ye de az duyarlıdır. *C.krusei* *C.glabrata*'dan farklı olarak vorikonazole duyarlıdır, çapraz direnç yoktur. Ekinokandinler de bu tür için etkindir.

Tablo 3'te sık rastlanan *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları görülmektedir (45).

Tablo 3: *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

<i>Candida</i> türü	Flukonazol	İtrakonazol	Posakonazol	Vorikonazol	Amfoterisin B	Ekinokandin
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S (I*)
<i>C. dubliniensis</i>	S/S-DD	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD/R	S-DD/R	S-I	S-I	S-I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD/R	S-I	S-I	S-I	S

* MİK90 değerleri diğer *Candida* türlerine göre daha yüksektir. *C:* *Candida*, S: Duyarlı, S-DD: Doza bağlı duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli

2.7.1. *Candida* Türlerinde Antifungal Duyarlılık Testleri

Fungal enfeksiyonların sıklığının ve ciddiyetinin artması antifungal ajanların geliştirilmesine ve daha sık kullanılmasına neden olurken antifungal ajanlara dirençli suşların da artmasına neden olmuştur. Bu nedenle antifungal duyarlılık testlerinin yapılması önemli hale gelmiştir (46).

Şu anda mevcut olan referans yöntemler, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından maya (CLSI, M27-A2) ve küfler (CLSI, M38-A) için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi, CLSI tarafından *Candida* için geliştirilen disk difüzyon yöntemi ile EUCAST (European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing) tarafından CLSI yöntemi modifiye edilerek mayalar için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemidir (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Bu sorunları en aza indirmek için yapılan araştırmalar Etest (AB Biodisk) ve kolorimetrik bir test olan Sensititre Yeast One' ı (TREK Diagnostic System) referans testlerle karşılaştırmayı amaçlamıştır. Etest MİK değerini saptayabilen basit ve

kullanımı kolay bir yöntemdir. Etest kitleri amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, flusitozin, kaspofungin, itrakonazol için mevcuttur. Kontaminasyondan etkilenmemesi, yüksek maliyetli cihazlar gerektirmemesi ve kullanıcının sonuçları görerek değerlendirmesi nedeniyle hata payının oldukça düşük olması gibi birçok avantaja sahiptir. Ayrıca *Candida* türlerinin amfoterisin B direncinin saptanmasında referans mikrodilüsyon yöntemine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (47).

2.8. Tedavi Yöntemi

İnvazif kandidyazis ciddi sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği ile ilişkilidir. İnvazif kandidyazisin bulguları erken dönemde ortaya çıksa da bakteriyel nedenlerle gelişen sepsise benzemesi ve kesin tanının daha geç dönemde koyulabilmesi nedeni ile yeni antifungal ajanlara rağmen %40'a varan mortalite nedenidir. İnvazif kandidyazis için kolonizasyon öyküsünü de içeren çeşitli risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması ile yüksek riskli hastalar belirlenebilir ve bu hastalarda preemtif antifungal tedavi başlanması düşünülebilir (4).

Erken antifungal tedavi invazif *Candida* enfeksiyonlarının mortalitesini azaltmakta ve invazif enfeksiyon gelişimini yarı yarıya azaltmaktadır. Ancak hedefe yönelik olmayan profilaktik antifungal kullanımı artmış ilaç etkileşimlerine, artan yan etki görülmesine, dirençli fungal suşların seçilimine ve maliyetlerde artışa neden olabilir (48).

Bu nedenle, invazif *Candida* enfeksiyonu gelişimi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması erken antifungal tedavinin yönetimi önem kazanmaktadır. Bu amaçla *Candida* skoru gibi hastaların klinik bilgilerinin kullanıldığı ve mikrobiyolojik yöntemlerle *Candida* kolonizasyon indeksi (KKİ) gibi çeşitli klinik öngörme yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

2.8.1. YBU'de Antifungal Profilaksi

Enfeksiyonu olmayan yüksek riskli hasta gruplarına tedavi verilerek gelişecek enfeksiyonun önlenmesi anlamına gelmektedir. İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının yüksek mortalitesi ve kötü prognozu nedeniyle immün süprese olmayan hasta

grubunda sistematik antigunfal profilaksi kullanımı birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (49).

Yapılan bir derlemede, n6tropenik olmayan YB hastalarında antifungal profilaksi ile mortalitenin %23 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir. Ancak yine de t6m hastalara değil invazif fungal enfeksiyon açısından y6ksek riskli hastalarda antifungal profilaksinin invazif enfeksiyon oranını ve mortaliteyi azaltabileceği belirtilmiştir (50).

Eggiman ve arkadaşları, abdominal cerrahi geçiren, anastomoz kaçağı olan ve perforasyonu olan YBÜ’de yatan hasta grubunda y6r6tt6kleri plasebo kontroll6 çift k6r çalışmada flukonazol ile profilaksinin *Candida* ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranını azaltabileceğini belirtmişler ancak bu profilaksi ile gelişebilecek antifungal direncini de vurgulamışlardır (51).

Candida enfeksiyonu için profilaktik (koruyucu) tedavi oldukça tartışmalıdır. Son 5 yıl içinde en 6nemli gelişme bu alana iki yeni ajanın girmesi olmuştur. Vorikonazol oral formu nedeni ile 6mit verici olup profikaksi çalışmaları devam etmektedir. Bunun yanında posakonazol profilaksisi ile ilgili yapılan yayınlarda oldukça y6z g6ld6r6c6 olup, giderek kullanımı artmaktadır (52, 53). Prospektif kontroll6 çalışmalarda allojenik kemik iliği ve k6k h6cre transplant alıcılarında başarılı sonuçlar g6zlenmiştir (54, 55).

Getireceği yarar ile birlikte direnç gelişimi, kullanılan ajanlara bağlı toksisite nedeni ile profilaksi verilecek hasta grupları ve bu gruptaki risk fakt6rlerinin iyi belirlenmesi gerektiği t6m çalışmalarda vurgulanmıştır (54, 55).

2.8.2. YBU’de Preemptif Antifungal Tedavi

Preemptif tedavi, *Candida* enfeksiyonu gelişimi açısından çoklu risk fakt6rlerinin yanında yoğun kolonizasyonu bulunan hastalarda erken antifungal tedavi başlanmasını ifade etmektedir.

Kolonizasyon, invazif kandidiyazis olgularının birçoğunda 6nemli bir risk fakt6r6d6r. Uzun s6reli YB yatışı olan hastaların birçoğu kolonize olmakta ancak

küçük bir kısmında invazif enfeksiyon gelişmektedir. Bu alt grubu ayırt edebilmek, kolonizasyon ve enfeksiyon arasındaki sınırı belirleyebilmek zor olabilmektedir. Sıklıkla açıklanamayan ateş, hipotansiyon ve organ yetmezlik bulguları eşlik eden bulgulardır.

Kolonize olan grup içindeki enfeksiyon gelişimi riski fazla olan hastaları belirlemek amacı ile *Candida* kolonizasyon indeksi, *Candida* skoru ve başka biğer klinik skora sistemleri geliştirilmiştir (14).

2.8.3. YBU'de Empirik Antifungal Tedavi

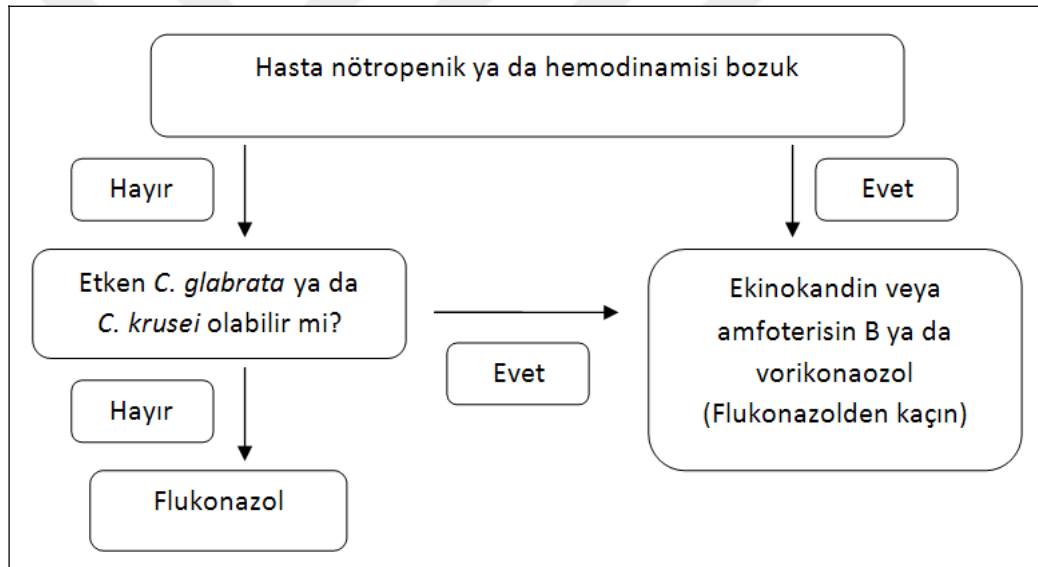
Empirik antifungal tedavi, çeşitli risk faktörleri bulunan, enfeksiyonun klinik bulguları da bulunan veya *Candida* kan dolaşımı enfeksiyonu veya invazif *Candida* enfeksiyonu bulunan hastalarda tiplendirme sonuçları öncesi başlanan tedaviyi ifade eder. Kandidemi varlığında uygun ve erken antifungal tedavi başlanmazsa endoftalmi, endokardit ve diğer dissemine formlar ile komplike olabilir (56).

Kanada ve A.B.D' deki 14 YBÜ' deki hastaları içeren retrospektif kohort çalışmasında uygun antifungal tedavideki gecikme ile hastane içi mortalite arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (57).

Empirik tedaviye karar verirken hastanın hemodinamik açıdan stabil olup olmadığı, bağışıklık sisteminin durumu ve etken olabilecek *Candida* türü gözetilmelidir. Hemodinamik açıdan stabil olan, bağışıklığı baskılanmamış hastalarda flukonazol ilk tercih edilmesi gereken ajandır. Düşük yan etki profili ve maliyeti, uzun yıllardır denenmiş olması flukonazolu avantajlı kılmaktadır. Kandidemide mortaliteyi etkileyen faktörlerden birisi uygun tedaviye ne kadar erken başlandığıdır (58). Bu nedenle özellikle hemodinamik açıdan stabil olmayan hastaların tedavisinde *albicans-dışı Candida* türlerinin de hedeflenmesi gereklidir (59, 60). Nötropenik hastalar, hemodinamik açıdan stabil olsalar da fungusidal bir ajanla tedavi edilmeleri daha uygun olacaktır. Ancak bu grup hastalarda fungostatik ajan flukonazolün etkin olduğuna dair yayınlar vardır (54, 55). Son 30 gün içerisinde flukonazol tedavisi almış ya da halen almakta olan hastalarda ve *C. krusei* ya da *C. glabrata* ile kolonize olduğu bilinen hastalarda gelişen kandidemilerin empirik

tedavisinde flukonazol kullanılmamalıdır. Empirik tedaviye bu şekilde başlandıktan sonra tedavi devamında hastanın genel durumu, empirik tedaviye yanıtı ve izole edilen *Candida* suşu ve duyarlılığına göre değişim yapılmalıdır (Şekil 4) (60).

Uygun tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda metastatik enfeksiyon yönünden (endokardit, hepatosplenik apseler, endoftalmit, osteomyelit vb.) araştırılmalıdır. Kandidemili hastalarda eğer varsa santral venöz kateter mutlaka çekilmelidir. Bu yaklaşımın mantığında ise mayanın vucuda giriş için kateteri yol olarak kullanması, santral venöz kateterde gelişen biofilmin fungusun yerleşimi ve yaşaması için korunaklı bir bölge olması ve flukonazolün biofilme penetrasyonun iyi olmaması yatmaktadır (37). Öte yandan kandidemi hastalarında santral venöz kateterin çekilmemesi mortaliteyi arttıran bağımsız bir faktördür.



Şekil 4. Kandidemi tedavisinde empirik tedavi algoritması

C: *Candida*

2.9. Yoğun Bakımda Prognostik ve Organ Yetmezliği Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (61).

Skorlama sistemleri; hastalık ciddiyetini değerlendirerek mortaliteyi tahmin eden "prognostik skorlama sistemleri" ve morbiditeyi değerlendiren "organ yetmezliği skorlama sistemleri" olmak üzere iki esas kısımdan oluşur. Prognostik ve organ yetmezliğini değerlendiren skorlama sistemlerinin basit bir karşılaştırması Tablo 4'de verilmiştir (62). Ancak aynı zamanda, skorlama sistemleriyle belirlenen organ yetmezliğinin derecesi ile mortalite arasında da iyi bir korelasyon vardır.

Yoğun bakıma yatışı sırasında pek çok hastanın tanısı belirlenememiş olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı skorlama sistemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmadığından, fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Multipl Organ Dysfunction Score= MODS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) gibi sistemlerde, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir (63, 64).

2.9.1. APACHE II

APACHE II; akut fizyoloji skoru yaş ve kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir. APACHE II'de kullanılan parametreler ve puanlama sistemi tablo 4'te gösterilmiştir. APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir ve enyüksek puan 71'dir (Tablo 4).

Tablo 4. APACHE II skorlama sistemi (66).

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	- 1	- 2	- 3	- 4
Isı (Rektal) (°C)	≥ 41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤29,9
OAB (mmHg)	≥160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
KAH (vuru/dk)	≥180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Solunum Sayısı (SS/dk)	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oksijenasyon: A-aDO ₂ veya PaO ₂ a-FiO ₂ x0,5 A-aPaO ₂ (mmHg)	≥ 500	350- 499	200 - 349		< 200				
b-FiO ₂ < 0,5 PaO ₂ (mmHg)					> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
Arteriyel Ph	≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Serun Na (mMol/L)	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Serun K (mMol/L)	≥ 7,7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 -3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Serum Kreatinin (%mg/dl)	≥ 3,5	2-3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Htc (%)	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Lökosit (mm ³ x1000)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1-2,9		< 1
NÖROLOJİK PUAN	15 – Glaskow Koma Skoru								
(A)-TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS)(12 Verinin toplamı)									
(B) - YAŞ PUANLARI ≤ 44 - 0 puan 45 - 54 - 2 puan 55 - 64 - 3 puan 65 - 74 - 5 puan > 75 - 6 puan	(C)-KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immun supresyon öyküsü varsa*; a - Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan b - Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir					APACHE II SKORU A()+B()+C() =			
*Organ yetmezliği veya immun supresyon varlığında hastaların yoğun bakım ünitesine alınmadan önceki bilgileri ışığında aşağıdaki kriterlere göre karar verilir: Hepatik: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon verileri, portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanamaları, hepatik yetmezlik, ensefalopati, koma epizodları Kardiyovasküler: İstirahatte veya minimal aktivitede angina veya kardiyak semptom (NYHA Sınıf IV) Respiratuvar: Merdiven çıkma, ev işlerini yapma gibi ekzersizleri kısıtlayan kronik restriktif, obstürüktif hastalık veya kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ağır pulmoner hipertansiyon (>40mmHg) veya ventilatör bağımlılığı olan hastalar Renal: Kronik hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar İmmun Supresyon: Immunosupresör, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid tedavisi alanlar, lösemi, lenfoma, AIDS gibi enfeksiyona rezistansı baskılayacak kadar ilerlemiş hastalığı olanlar									

FiO₂: İnspire Edilen Oksijen; **PaO₂:** Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı

2.9.2. Sepsise Bağlı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi-1996 (Sepsis Related Organ Failure Assessment= SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score)

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden "ardışık organ yetmezliği değerlendirme" olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir (Tablo 5). Skor önceki 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (65).

Tablo 5. SOFA sistemi (65).

	1*	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	≤ 400 ;MV var/yok	≤ 300 ;MV var/yok	≤ 200 ;MV var/yok	≤ 100 ;MV var/yok
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda Dobutamin**	Dopamin > 5 veya adrenalin $\leq 0,1$ veya noradrenalin $\leq 0,1$ **	Dopamin ≥ 15 veya adrenalin $\leq 0,1$ veya noradrenalin $\leq 0,1$ **
Karaciğer Bilirubin (mg/dL)	1,2- 1,9	2,0- 5,9	6,0- 11,9	> 12
Koagülasyon Trombosit (10^3 /mm ³)	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek Kreatinin (mg/dL) veya idrar debisi	1,2- 1,9	2,0- 3,4	3,5- 4,9 idrar debisi ≤ 500 mL/gün	>5 idrar debisi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik Glaskow Koma Skoru	13- 14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır
** Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda verilmiş olmalı

OAB: Ortalama Arter Basıncı; **MV:** Dakika Volümü;

2.9.3. MODS

Literatürdeki 1969 ile 1993 yılları arasında yapılan çoklu organ yetersizliği klinik çalışmalarının gözden geçirilmesi ile geliştirilmiştir. Altı organ sistemi seçilerek her organ için fonksiyon durumuna göre 0 ile 4 arasında bir puanlama (normal fonksiyon için 0, en ciddi disfonksiyon için 4 olacak şekilde) yapılmıştır. 24

saatlik zaman diliminde her organ sistemi için en kötü puan toplam skorun hesaplanmasında kullanılmaktadır. Maksimum 24 puana ulaşılır (Tablo 2.12) (67).

1- Kardiyovasküler yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin görülmesi): Kalp atım hızı < 54/dk, MAP < 49 mmHg, ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon meydana gelmesi, serum pH < 7.24, PaCO₂ < 49 mmHg.

2- Respiratuvar yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin görülmesi): Solunum hızı < 5/dk veya > 49/dk, PaCO₂(713xFiO₂)-PaCO₂-PaO₂ > 50 mmHg, AaDO₂ > 350 mmHg; AaDO₂. Dördüncü günün sonunda mekanik ventilasyona gereksinim duyulması (ilk 3 gün için değerlendirmeye giremez).

3- Böbrek yetmezliği (aşağıdakilerden en az birinin görülmesi): İdrar çıkışı < 479 mL/24h veya < 159 mL/h, BUN > 100 mg/100 mL, Serum kreatinini > 3.5 mg/100 mL

4- Hematolojik yetmezlik (aşağıdakilerden en az birinin görülmesi): WBC < 1000/mm³, Trombosit < 20.000/mm³ Htc < % 20.

5- Nörolojik yetmezlik: GKS < 6 (sedasyon uygulanmayanlarda günün herhangi bir anında olması)

6- Karaciğer yetmezliği: Antikoagülan almayanlarda protrombin 6 mg/dL.

Tablo 6.Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru - MODS (67)

	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	> 300	226 – 300	151 – 225	76 – 150	75
Kardiyovasküler PAR*	< 10	10.1 – 15	15.1	20.1 – 30	> 30
Karaciğer Bilirubin mg/dL	≤ 1.2	1.3 – 3.5	3.6 – 7	7.1 – 14	> 14
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	> 120	81 – 120	51 – 80	21 – 50	< 20
Böbrek Kreatinin mg/dl	≤ 1.1	1.2 – 2.3	2.4 – 4	4.1 – 5.7	> 5.7
GKS GKS	15	13 - 14	10 – 12	7 - 9	6
* Pressure adjusted heartrate: KAHX SVB/OAB					

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 16.11.2016 tarihinde onayladığı 300 proje numaralı bu çalışma retrospektif olarak planlandı. Etik kurul onay yazısı ekte sunulmuştur (Ek-1).

3.2. Olguların Seçimi

01.01.2014–31.08.2016 tarihleri arasında anestezi yoğun bakımımıza yatan toplam 1688 hasta arasından, bakılan tüm kültürlerde *candida* cinsi mantar üremesi olan toplam 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon kliniği belirti ve bulguların eşlik etmediği; trakeal aspiratta, idrar kültüründe, gaita kültüründe, yara kültürlerinde *candida* ürememesi olan 51 hasta kolonizasyon olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 3 tanesinin verilerine ulaşılamadı ve 48 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Uygun şartlarda alınan kan ve kateter kültürlerinde herhangi bir *candida* türünün üremesi kandidemi olarak değerlendirildi ve bu şartlara uyan 33 hasta çalışma grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Her iki grup kandidemi risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Anestezi Yoğun Bakım'da 48 saattin üstünde yatan ve 18 yaş üstü olgular çalışmaya dahil edildi. 48 saatin altında yoğun bakımda yatan ve 18 yaşının altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil olan hastaların verileri, protokol numaraları ile hastane bilgisayar kayıt sistemi (probel) üzerinden ve hastane veri arşivleme biriminden elde edilen anestezi yoğun bakım takip formlarından elde edildi. Hastalara ait üreme bilgileri, yatış ve üreme günlerine ait anamnez, klinik izlem notları, epikriz notları, laboratuvar sonuçları incelendi. Hastaya ait yaş, cinsiyet, mekanik ventilasyon, yatış nedeni, öz geçmişi, yatış öyküsü, cerrahi girişim öyküsü, santral venöz kateter, üretral kateter, nazogastrik sonda, kolostomi varlığı, steroid kullanımı, kan transfüzyonu, ek hastalık varlığı, önceki antibiyotik kullanımı, üreyen kandida suşuna ait bilgiler,

nötrofil ve albumin değerleri, APACHE2, SOFA, MODS skorları hazırlanan hasta kayıt formuna kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 24 paket programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Erkek olgular çalışma grubunda 23 (%69.7) ve kontrol grubunda 28 (%58.3); kadın olgular çalışma grubunda 10 (%30.3) ve kontrol grubunda 20 (%41.7) idi. çalışma grubu yaş ortalaması 62,52±16,88, kontrol grubu yaş ortalaması 67,27±17,98 idi. Gruplar arasında olguların yaş ortalaması dağılımı ve **cinsiyetlere** göre dağılımına baktığımızda anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların gruplara ve cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

		Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
Yaş	Ort.±SS	62,52±16,88	67,27±17,98	0,181*
	Min.- Max.	20-89	19-97	
Cinsiyet (n (%))	Erkek	23 (69,7)	28 (58,3)	0,298**
	Kadın	10 (30,3)	20 (41,7)	

*Mann Whitney U analizi, **Pearson Chi-Square

Çalışmaya alınan olguların **üreme yerlerine** göre dağılımı; çalışma grubu hastalarında sadece hemokültürde *candida* üremesi 26 (%78.8) hastada, hemokültürle eş zamanlı TAK'de üreme 1 (%3) hastada, hemokültürle eş zamanlı idrar kültüründe üreme 3 (%9.1) hastada ve kateter kültüründe üreme 3 (%9.1) hastada görülmüştür. Kontrol grubu hastalarında ise TAK'de *candida* üremesi 9 (%18.8) hastada, idrarda üreme 37 (%77.1) hastada, idrarla birlikte gaitada eş zamanlı üreme 1 (%2.1) hastada, idrarla birlikte TAK'de eş zamanlı üreme 1 (%2.1) hastada görülmüştür.

Candida tiplerine göre grupları değerlendirecek olursak; çalışma grubunda *non-albicans* 1 (% 3) hastada, *c.tropicalis* 4 (%12.1) hastada, *c.pelliculosa* 1 (%3) hastada, *c.parapsilosis* ve *c.tropicalis* birlikteliği 1 (%3) hastada, *c.parapsilosis* 12 (%36.4) hastada, *c.glabrata* 2 (%6.1) hastada, *c.albicans* 12 (%36.4) hastada görülmüştür. Kontrol grubu hastalarında ise *candida* tiplendirilmesi yapılmayan 3 (%6.3) hasta, *non-albicans* 5 (%10.4) hastada, *c.tropicalis* ve *c.geotrichum* birlikteliği 1 (%2.1) hastada, *c.tropicalis* 5 (%10.4) hastada, *c.parapsilosis* 1 (%2.1) hastada, *c.kefyr* 2 (%4.2) hastada, *c.glabrata* 3 (%6.3) hastada, *c.albicans* 28 (%58.3) hastada görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8: Olgularda üreme yerleri ve üreme sonuçları dağılımı

		Çalışma grubu		Kontrol grubu		Total	
		n	%	n	%	N	%
Üreme yeri	TAK	-	-	9	18.8	9	11.1
	GAİTA+İDRAR	-	-	1	2.1	1	1.2
	İDRAR+TAK	-	-	1	2.1	1	1.2
	İDRAR	-	-	37	77.1	37	45.7
	HEMOKÜLTÜR+TAK	1	3	-	-	1	1.2
	HEMOKÜLTÜR+İDRAR	3	9.1	-	-	3	3.7
	HEMOKÜLTÜR	26	78.8	-	-	26	32.1
	KATETER	3	9.1	-	-	3	3.7
<i>candida</i> cinsi	tiplendirilmemiş	-	-	3	6.3	3	3.7
	non-albicans	1	3	5	10.4	6	7.4
	c.tropicalis+c.geotrichum	-	-	1	2.1	1	1.2
	c.tropicalis	4	12.1	5	10.4	9	11.1
	c.pelliculosa	1	3	-	-	1	1.2
	c.parapsilosis+c.tropicalis	1	3	-	-	1	1.2
	c.parapsilosis	12	36.4	1	2.1	13	16
	c.kefyr	-	-	2	4.2	2	2.5
	c.glabrata	2	6.1	3	6.3	5	6.2
c.albicans	12	36.4	28	58.3	40	49.4	
Total	33	40.7	48	59.3	81	100	

Mekanik ventilatöre bağlı olmayan olgular çalışma grubunda 3 (%9.1) ve kontrol grubunda 5 (%10.4); mekanik ventilatöre bağlı olgular çalışma grubunda 30 (%90.9) ve kontrol grubunda 43 (%89.6); yatış sebebi cerrahi olan olgular çalışma grubunda 22 (%66.7) ve kontrol grubunda 22 (%45.8); yatış sebebi medikal olan olgular çalışma grubunda 11 (%33.3) ve kontrol grubunda 26 (%54.2) idi.

TPN kullanılan olgular çalışma grubunda 24 (%72.7) ve kontrol grubunda 21 (%43.8); ek hastalığı olan olgular çalışma grubunda 25 (%75.8) ve kontrol grubunda 38 (%79.2); malignitesi olan olgular çalışma grubunda 11 (%33.3) ve kontrol grubunda 9 (%18.8); DM tanılı olgular çalışma grubunda 4 (%12.1) ve kontrol grubunda 10 (%20.8); KOAH tanılı olgular çalışma grubunda 4 (%12.1) ve kontrol grubunda 10 (%20.8); KBY tanılı olgular çalışma grubunda 9 (%27.3) ve kontrol grubunda 16 (%33.3); KKY tanılı olgular çalışma grubunda 8 (%24.2) ve kontrol grubunda 15 (%31.3) idi; her iki grupta da siroz tanılı ve hematolojik malignite tanılı olgu yoktu.

NG uygulanan olgular çalışma grubunda 27 (%81.8) ve kontrol grubunda 37 (%77.1); kolostomili olan olgular çalışma grubunda 4 (%12.1) ve kontrol grubunda 2 (%4.2); endotrakeal tüp-trakeotomi kanülü olan olgular çalışma grubunda 30 (%90.9) ve kontrol grubunda 45 (%93.8) idi.

Santral venöz kateter takılı olgular çalışma grubunda 30 (%90.9) ve kontrol grubunda 42 (%87.5) olgu idi. Bunlardan juguler kateter takılı olanlar çalışma grubunda 8 (%26.7) ve kontrol grubunda 7 (%16.7) olgu; femoral kateter takılı olan olgu çalışma grubunda sıfır ve kontrol grubunda 6 (%14.3) olgu; subklavyen kateter takılı olanlar çalışma grubunda 22 (%73.3) ve kontrol grubunda 29 (%69) olgu olarak dağılım göstermekteydi.

Arter kanülü olan olgular çalışma grubunda 19 (%57.6) ve kontrol grubunda 24 (%50) idi. Bunlardan femoral arter kanülü olan olgular çalışma grubunda 4 (%21.1) ve kontrol grubunda 5 (%20.8); brakial arter kanülü olan olgular çalışma grubunda 2 (%10.5) ve kontrol grubunda 2 (%8.3); radyal arter kanülü olan olgular çalışma grubunda 13 (%68.4) ve kontrol grubunda 17 (%70.8) olgu olarak dağılmıştı.

Antibiyotik kullanımı olan olgular çalışma grubunda 30 (%90.9) ve kontrol grubunda 42 (%87.5); çoklu antibiyotik kullanımı olan olgular çalışma grubunda 29 (%96.7) ve kontrol grubunda 26 (%61.9); tekli antibiyotik kullanımı olan olgular çalışma grubunda 1 (%3.3) ve kontrol grubunda 16 (%38.1) idi.

Kortikosteroid kullanımı olan olgular çalışma grubunda 3 (%9.1) ve kontrol grubunda 5 (%10,4); Kan transfüzyonu olan olgular çalışma grubunda 13 (%39.4) ve kontrol grubunda 19 (%39.6) olarak dağılım göstermekteydi.

Olguların gruplara göre kategorik değişkenleri incelendiğinde;TPN ve tekli/çoklu antibiyotik kullanımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların gruplara göre kategorik değişkenleri dağılımı

		Çalışma grubu		Kontrol grubu		P
		N	%	N	%	
Mekanik ventilatöre	Bağlı değil	3	9.1	5	10.4	1.000
	Bağlı	30	90.9	43	89.6	
Yatış sebebi	Cerrahi	22	66.7	22	45.8	0.064
	Medikal	11	33.3	26	54.2	
TPN		24	72.7	21	43.8	0.010
Ek hastalık		25	75.8	38	79.2	0.717
Malignite		11	33.3	9	18.8	0.135
Hematolojik malignite		-	-	-	-	-
DM		4	12.1	10	20.8	0.308
KOAİ		4	12.1	10	20.8	0.308
KBY		9	27.3	16	33.3	0.562
KKY		8	24.2	15	31.3	0.492
Siroz		-	-	-	-	-
NG günü		27	81.8	37	77.1	0.607
Kolostomi günü		4	12.1	2	4.2	0.179
Endotrakeal tüp- trakeotomi kanülü günü		30	90.9	45	93.8	0.683
Santral kateter günü		30	90.9	42	87.5	0.731
Santral kateter tipleri	Juguler	8	26.7	7	16.7	0.068
	Femoral	-	-	6	14.3	
	Subklavyen	22	73.3	29	69	
Arter kanülü		19	57.6	24	50	0.502
Arter kanülü yeri	Femoral	4	21.1	5	20.8	1.000
	Brakial	2	10.5	2	8.3	
	Radyal	13	68.4	17	70.8	
Antibiyotik kullanımı		30	90.9	42	87.5	0.731
Antibiyotik kullanımı	Çoklu	29	96.7	26	61.9	0.001
	Tekli	1	3.3	16	38.1	
Kortikosteroid kullanımı		3	9.1	5	10.4	1.000
Kan transfüzyonu		13	39.4	19	39.6	0.986

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Yatış sebebi, medikal nedenlerle yoğunbakıma yatış ve cerrahi operasyon sonrası yatış olarak iki grupta incelenmiştir. Cerrahi sonrası yatan hastaların geçirdikleri operasyonlar da ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Cerrahi nedenle yatan olguların yatış tanıları dağılımı; BATIN CERRAHİSİ geçiren olgular çalışma grubunda 13 (%59.1) ve kontrol grubunda 13 (%59.1); CABG geçiren olgular çalışma grubunda 2 (%9.1) ve kontrol grubunda 4 (%18.2); BAŞ BOYUN CERRAHİSİ geçiren olgular çalışma grubunda 2 (%9.1) ve kontrol grubunda 3 (%13.6); TORAX CERRAHİSİ geçiren olgular çalışma grubunda 2 (%9.1) ve

kontrol grubunda 1 (%4.5); ORTOPEDİK CERRAHİ geçiren olgular çalışma grubunda 1 (%4.5) ve kontrol grubunda 1 (%4.5); BATIN veTORAX CERRAHİSİ birlikte geçiren olgular çalışma grubunda 1 (%4.5) ve kontrol grubunda yoktu; KAG olan olgular çalışma grubunda 1 (%4.5) ve kontrol grubunda yoktu (Tablo 10).

Tablo 10: Cerrahi nedenle yatan olguların gruplara göre yatış tanıları dağılımı

Yatış tanısı	Çalışma grubu		Kontrol grubu		Total	
	n	%	N	%	n	%
BATIN CERRAHİSİ	13	59.1	13	59.1	26	59.1
CABG	2	9.1	4	18.2	6	13.6
BAŞ BOYUN CER.	2	9.1	3	13.6	5	11.4
TORAX CER.	2	9.1	1	4.5	3	6.8
ORTOPEDİK CERRAHİ	1	4.5	1	4.5	2	4.5
BATIN/TORAX CERRAHİSİ	1	4.5	0	0.0	1	2.3
KAG	1	4.5	0	0.0	1	2.3
Total	22	50.0	22	50.0	44	100.0

Olguların *Candida* üreme günleri çalışma grubunda 29.94 ± 43.04 ve kontrol grubunda 23.44 ± 38.54 gün;

Albümin düzeyleri çalışma grubunda 2.11 ± 0.46 ve kontrol grubunda 2.34 ± 0.46 ;

Üretral kateter gün sayısı çalışma grubunda 9.97 ± 9.38 ve kontrol grubunda 10.85 ± 15.79 ;

NG gün sayısı çalışma grubunda 4.78 ± 4.41 ve kontrol grubunda 11 ± 14.51 ;

Endotrakeal tüp-trakeotomi kanülü gün sayısı çalışma grubunda 10.63 ± 12.32 ve kontrol grubunda 13.42 ± 19.08 ;

Santral kateter gün sayısı çalışma grubunda 8.97 ± 8.66 ve kontrol grubunda 9.4 ± 9.02 ;

Arter kanülü gün sayısı çalışma grubunda 2.95 ± 3.03 ve kontrol grubunda 5.21 ± 7.24 ;

Antibiyotik kullanım süresi çalışma grubunda 14.2 ± 13.75 ve kontrol grubunda 12 ± 9.44 ;

APACHE2 skoru çalışma grubunda 20.73±6.25 ve kontrol grubunda 21.52±6.72;

MODS skoru çalışma grubunda 6.88±2.84 ve kontrol grubunda 6.88±2.63;

SOFA skoru çalışma grubunda 8.09±3.39 ve kontrol grubunda 7.98±3.17 olarak hesaplandı.

Olguların gruplara göre klinik sürekli değişkenleri dağılımı incelendiğinde;

Çalışma grubu olguların albumin düzeyleri kontrol grubu olguların albumin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı **düşük** bulundu ($p<0.05$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların gruplara göre klinik sürekli değişkenleri dağılımı

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
	Ort.±SS	Ort.±SS	
<i>Candida</i> üreme günleri	29.94±43.04	23.44±38.54	0.678
Albumin düzeyi	2.11±0.46	2.34±0.46	0.024
Üretral kateter günü	9.97±9.38	10.85±15.79	0.550
NG günü	4.78±4.41	11±14.51	0.061
Endotrakeal tüp- trakeotomi kanülü günü	10.63±12.32	13.42±19.08	0.594
Santral kateter günü	8.97±8.66	9.4±9.02	0.718
Arter kanülü günü	2.95±3.03	5.21±7.24	0.552
Antibiyotik kullanım süresi	14.2±13.75	12±9.44	0.837
APACHE2 skoru	20.73±6.25	21.52±6.72	0.977
MODS skoru	6.88±2.84	6.88±2.63	0.835
SOFA skoru	8.09±3.39	7.98±3.17	0.739

Mann Whitney U analizi

5. TARTIŞMA

Candida enfeksiyonları yoğun bakım hastalarında ciddi mortaliteye neden olan önemli problemlerden bir tanesidir. Yoğun bakımda izlenen hastaların bir kısmında *candida* kolonizasyonu gözlenirken kandidemi görülmemektedir. Kandidemi gelişen olgularla kolonizasyon gözlenen ancak kandidemi gözlenmeyen olguları karşılaştırdığımız bu çalışmamızda her iki grup arasında düşük albümin düzeyleri, TPN kullanım oranı ve çoklu antibiyotik kullanım oranlarını kandidemi risk faktörü olarak anlamlı bulduk.

Candida türleri, yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenlerindedir ve fungal enfeksiyonların en sık etkenidir. Son 20 yılda kandida enfeksiyon hızı artışı devam etmiştir (68). İmmünesüpresif tedavilerin yaygınlaşması, yaşam destek sistemlerindeki gelişmelerle birlikte yoğun bakıma yatan hasta sayısının artışı ve kalış sürelerinin uzaması, organ nakillerindeki artış, yabancı cisim kullanımında artış gibi nedenler, bu artışın en önemli nedenleridir (5).

İnvazif kandida enfeksiyonları, sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği ile ilişkilidir (4). Yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Yapılan çalışmalarda kandidemi için atfedilen mortalite oranları % 5-71 arasında değişmektedir. YB'da ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olması nedeniyle yüksek maliyetlere neden olmaktadır (68). Zaoutis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yetişkin hastalarda kandideminin mortaliteyi % 14,5 oranında arttırdığını, hastane yatış süresini ortalama 10.1 gün uzattığını, hastane harcamalarını ortalama 39.331 dolar arttırdığını göstermişlerdir (69). Özgül bir semptomunun olmayışı, kandida türlerinin kan kültüründe geç üremesi ve eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon varlığında üremenin güçleşmesi gibi durumlar nedeni ile erken tanı koymak çoğu zaman mümkün olmamaktadır (22). Erken ve uygun antifungal tedavi başlanması ile invazif enfeksiyon gelişimi azalmakta ve kandida enfeksiyonlarına bağlı mortalitede azalma görülmektedir (48). Bu nedenle, hastalarda erken antifungal tedavi düzenleyebilmek ve gelişebilecek enfeksiyonu öngörmek amacı ile yüksek riskli hastaları belirleme gereksinimi doğmuştur. İnvazif kandida enfeksiyonu için kandida ile kolonizasyon öyküsünü de içeren risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastalarda değerlendirilmesi ile yüksek riskli hastalarda preemtif antifungal tedavi başlanması düşünülebilir (4).

Hastalarda kandida enfeksiyonu gelişimini öngörebilmek için hastalar risk faktörlerinin varlığı açısından takip edilmeli ve erken antifungal başlanabilmesi için yüksek riskli hastalar belirlenmelidir (14).

Hastanede yatan hastalarda kandida türleri ile kolonizasyon oranı %80'lere ulaşabilmektedir ve hazırlayıcı risk faktörleri varlığında invazif enfeksiyonlara neden olabilmektedir (70). Ülkemizde bir üniversite hastanesinde 45 erişkin nozokomiyal kandidemi hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %87,5'inde herhangi bir anatomik bölgede kandida kolonizasyonu bulunmuş, solunum yolu, rektal ve üriner kolonizasyon oranı %74,3 oranında bulunmuştur (71). Literatürde kandida kolonizasyonunun invazif enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (71, 72). Bizim çalışmamızda da en yüksek oranda idrarda kolonizasyon %45, sonra %11.1 trakeal aspiratta kolonizasyon, % 1.2 trakeal aspirat ve idrar kolonizasyonu birlikteliği, % 1.2 gaita ve idrar kolonizasyonu birlikteliği görülmüştür. Literatürde kandidüri oranlarının da arttığı bildirilmektedir (%19-44). Kandidüri, kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya pyelonefrit veya invazif enfeksiyonun seyri sırasında görülebilir. Tedavi başlanmadan önce kolonizasyon enfeksiyon ayırımının net yapılması gereklidir (39).

Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastalarda kandidemi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, median yoğun bakımda kalış süresi kandidemi grubunda 28 (17-45) gün, kandidemi olmayan grupta 18 (12-28) gün olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (73). A.B.D'de 1250 yataklı bir üniversite hastanesinde yapılan başka bir çalışmada sepsis, septik şok ile izlenen kandidemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, enfeksiyon öncesi yoğun bakımda geçirilen süre kandidemi grubunda median 6 (0-17) gün, kandidemi olmayan grupta 1 (0-10) gün olarak bulunmuştur (74). Çalışmamızda, hastaların kandidemi ve kolonizasyon öncesi yoğun bakımda yatış süreleri incelendiğinde, kandidemi olan grupta ortalama 29.94 gün kolonize grupta 23.44 gün olduğu bulunmuştur. Kolonize ve kandidemili grup arasında süre bakımından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda kontrol grubu normal popülasyondan değil de *candida* ile kolonize olan hastalardan oluşması nedeniyle yoğunbakımda geçen sürelerin benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde yoğun bakımda yatan hastalarda invazif kandida enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri bildirilmiştir. Yapılan bir derlemede, kandidemi gelişimi için risk faktörleri, parenteral nutrisyon, damar içi kateterler, travma, hipotansiyon, steroid tedavisi, antibiyotik kullanımı öyküsü olarak bildirilmiştir (75). Çok merkezli olarak gerçekleştirilen ve kandidal kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan, toplam 4276 hastayı içeren başka bir çalışmada bağımsız risk faktörleri, cerrahi öyküsü, akut böbrek yetmezliği, total parenteral nutrisyon olarak belirtilmiştir (76). A.B.D’de 1483 hasta yoğun bakım hastasını içeren bir çalışmada kandidemisi olan ve olmayan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmış, kandidemi riskini, TPN kullanımının 3,2 kat, santral venöz kateter kullanımının 1,8 kat, antibiyotik kullanımının 3,2 kat attırdığı belirtilmiştir (68). Ülkemizde bir eğitim araştırma hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılan 100 erişkin hasta içeren bir çalışmada kolonize olan ve olmayan hastalar risk faktörleri için değerlendirilmiş, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi ve TPN süresi uzamasının kolonizasyon için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kolonizasyon riskini yoğun bakımda antibiyotik kullanımının 8,8 kat, abdominal cerrahinin 3,6 kat arttırdığı belirtilmiştir (70). Çalışmamızda tüm olgular incelendiğinde TPN kullanım oranının %55.6 olduğu görülmektedir. Çalışma ve kontrol grupları kıyaslandığında TPN kullanım oranının çalışma grubunda %72.7 kontrol grubunda % 48.3 olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda kandidemi saptanmadan önceki süreçte çoklu antibiyotik kullanımı çalışma grubunda 29 hasta (%96.7) iken kontrol grubunda 26 hasta (% 61.9) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak antibiyotik kullanım süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamızda gruplar arasında risk faktörleri birbirleriyle kıyaslandığında, TPN kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanımının kandidemi riskini arttırdığı görülmüştür. Santral venöz kateter kullanımı, steroid tedavisi, cerrahi operasyonlar ve böbrek yetmezliğinin kolonize grup ve kandidemili grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Fransa’da yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının %60 kadarının santral venöz kateter ile ilişkili olduğu ve enfeksiyon kaynağı olarak birinci sırada yer aldığı rapor edilmiştir (77). Yine İtalya’da yapılan bir çalışma santral venöz kateterler primer enfeksiyon kaynağı olarak birinci sırada

gösterilmiştir (78). Çalışmamızdaki tüm hastalar içinde santral venöz kateter kullanım oranının % 88.9 olduğunu görmekteyiz. Bu oran çalışma grubunda 30 hasta % 90.9 kontrol grubunda 42 hasta %87.5 saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi. Çalışmamızda *candida* kolonizasyonu gelişen ve kandidemi gelişen hastalar kıyaslandığından santral venöz kateter kullanımının her iki grupta arasında kandidemi açısından risk faktörü olarak gösterilemediğini düşünmekteyiz. Çok merkezli olarak gerçekleştirilen ve kandidal kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan, toplam 4276 hastayı içeren bir çalışmada cerrahi öyküsünün bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (76). Çalışmamızda cerrahi operasyon geçiren hastalarda kandidemi görülme oranı kolonize olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmadı. Ayrıca yapılan çalışmalara da bakacak olursak bu faktörlerin bir çoğunun zaten kolonizasyon için de risk faktörü olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle kolonize gruba göre kandidemili grupta anlamlı farklı olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kandidemi saptandığı sırada bakılan kan albumin düzeyi kolonize olan grupla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Liang-Yu Chen ve arkadaşlarının 485 kandidemi olgusuyla yaptığı bir çalışmada benzer olarak kandidemili olgularda albumin düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir (79).

Yaş, cinsiyet, steroid kullanımı, kan transfüzyonu, üretral kateter, nazogastrik ve orotrakeal tüp, kolostomi, toraks drenaj kateteri ve altta yatan hastalık her iki grup arasında risk faktörü olarak anlamlı bulunmadı. Bazı faktörlerin anlamlı bulunmaması (steroid kullanımı, toraks drenaj kateteri, kolostomi, nötropeni, kan transfüzyonu) sayısal olarak çok az hastada bulunmasına veya hiçbir hastada tespit edilmemesine bağlanabilir. Yoğun bakımımızda tüm hastalara idrar monitorizasyonu için üretral kateter uygulanmakta ve çoğu hasta nazogastrik sonda ile takip edilmektedir. Anestezi yoğun bakım hastaları yüksek riskli hastalar olduğundan çoğu mekanik ventilatör desteği altındadır. Bu nedenle nazogastrik sonda, üretral kateter, orotrakeal tüp gibi faktörlerin de her iki grup arasında kandidemi açısından risk faktörü olarak anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Bazı çalışmalarda da hastalığın ciddiyetini gösteren APACHE II skorunun kandida kan dolaşımı enfeksiyonu riskini arttıran bir faktör olduğu belirtilmiştir (72, 80). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların APACHE II skorları 21.2 ± 6.5 bulundu. Çalışma grubunda bu oran 20.73 ± 6.25 kontrol grubunda 21.52 ± 6.72 olduğu görüldü. İki grup arasındaki APACHE II skorlarının banzer olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda APACHE II, SOFA ve MODS skorunun bizim gruplarımız arasında kandidemi gelişmesi açısından risk faktörleri içerisinde olmadığı gözlemlendi.

Ülkemizde üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde erişkin kandidemi olgularının incelendiği bir çalışmada kandidemi olgularında etken %55 *C.albicans*, %28,9 *C.parapsilosis* bulunmuştur (81). Fransa'da yapılan bir çalışmada kan kültüründen izole edilen kandida türlerinin dağılımı incelendiğinde eğitim hastanelerinde %51,4 oranında *C.albicans*, %16,5 oranında *C.parapsilosis*, %9,2 oranında *C.glabrata*, %4,6 oranında *C.krusei*, %11,9 oranında *C.tropicalis*, %1,8 oranında *C.pseudotropicalis* olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada devlet hastanelerinde kan kültürlerinde %59,3 oranında *C.albicans*, %14,8 oranında *C.parapsilosis*, %18,5 oranında *C.glabrata*, %3,7 oranında *C.krusei* bulunmuştur (77). Çalışmamızda üreyen kandida türlerinin gruplardaki dağılımı ve oranları incelenmiştir. Kolonize grupta %58,3 oranında *C.albicans* üremesi görülmüştür. Kandidemi grubunda ise birbirine eşit oranda *C.albicans* (%36.4) ve *C.parapsilosis* (%36.4) üremesi görülmüştür. Literatürde halen *C.albicans*, üreyen kandida türleri içinde birinci sırada bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda kandidemi olgularında en fazla üreyen *C.albicans* ve *C.parapsilosis* eşit oranda bulunmuştur. Ancak kolonize grupta literatürle uyumlu olarak *C.albicans* en yüksek oranda tespit edilmiştir.

2005 sonrası yayınlanan kandidemi için risk faktörlerinin değerlendirildiği bazı vaka-kontrol çalışmaları ile birlikte bizim çalışma sonuçlarımıza bakacak olursak; Brezilyada yapılan bir çalışmada santral venöz kateter kullanımı, parenteral beslenme, antibiyoterapi öyküsü, kronik böbrek yetmezliği (82), İtalyada yapılan bir çalışmada hastanede kalış süresi, S.V.Kateter varlığı, kandidemi öyküsü, bakteriyemi öyküsü, parenteral beslenme, kronik böbrek yetmezliği (78), Türkiyede yapılan bir çalışmada Üretral kateter varlığı, parenteral beslenme, antibiyoterapi öyküsü, kan transfüzyonu anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda ise

karşılaştığımız gruplarımızın literatürden farklı olarak kolonize olan ancak kandidemi gelişmeyen ve kandidemi gelişen şeklinde olmasından dolayı sadece parenteral beslenme, çoklu antibiyoterapi ve düşük albumin düzeyleri kandidemi için bu gruplar arasında anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur.



6. SONUÇLAR

Yoğunbakım hastaları *candida* kolonizasyonu ve kandidemi gelişmesi açısından birçok risk faktörüne sahiptir. Bu hastaların bir kısmında kolonizasyon gözlenmekle birlikte kandidemi görülmemektedir. Kolonize hastalarda kandidemiye yol açacak risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda çoklu antibiyotik kullanımını, TPN ile beslenmeyi ve düşük albumin düzeylerini en önemli risk faktörleri olarak bulduk. Bu risk faktörlerinin bulunduğu *candida* ile kolonize hastalarda kandideminin, ayırıcı tanıda akılda tutulması, kandideminin erken tanınmasını sağlayabilir. Tedavinin olabildiğince erken başlaması, kandidemiye bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasında etkili olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

- 1- Çalışmamızın retrospektif bir çalışma oluşu, çalışmaya ait verilerinin hasta kayıtları üzerinden alınmış olması başlıca kısıtlılığı oluşturmaktadır.
- 2- Bazı hastalar dış merkezden gelmekte ve bazıları da servislerden anestezi yoğun bakıma yatırılmaktadır. Hasta verilerine ulaşma güçlüğü ve bazen de kültür değerlendirmesi yapılmadığından dolayı, bu hastaların yatışının öncesinde kandida kolonizasyonu veya kandidemi açısından net bir bilgiye ulaşamamıştır.
- 3- Kandida üremesi saptanan hastaların çok az bir kısmında tiplendirme yapılmamıştır. Bu nedenle endemik kandida tiplerinin net bilgisine ulaşmakta güçlük çekilmiştir. Ancak tiplendirilmemiş olan grup çok az olduğu için endemi bilgisinin değişmeyeceği düşünülmüştür.

7. TÜRKÇE ÖZET

Yoğun Bakım'da Yatan Hastalarda Candidemi Açısından Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar içinde önemli bir grubu mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır. Mantar enfeksiyonlarında en sık olarak *candida* türleri izole edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada yer alan hastane kaynaklı enfeksiyon etkenidir. Hastane ortamının kendisi ve bu ortamda yapılan girişimler kandidemi gelişmesi ve yayılımı için kaynak oluşturmaktadır. Çalışmamızda; *candida* kolonizasyonu açısından çok elverişli bir ortamda takip edilen yoğunbakım hastalarında, kandidemi gelişen ve sadece *candida* kolonizasyonu olup kandidemi gelişmeyen hastaların risk faktörlerinin kıyaslanması ve bu sayede kandidemi gelişimine yatkın hastaların risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu hastaların epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin iyi anlaşılması ile kandidemi için korunma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi sağlanacaktır. Bu sayede tedavi maliyetlerinin ve mortalite oranlarının azalacağı aşikardır.

Ocak 2014-Ağustos 2016 tarihleri arasında anestezi yoğun bakımımıza yatan toplam 1688 hasta arasından, bakılan tüm kültürlerde *candida* cinsi mantar üremesi olan toplam 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon kliniği belirti ve bulguların eşlik etmediği; trakeal aspiratta, idrar kültüründe, gaita kültüründe, yara kültürlerinde *candida* üremesi olan 48 hasta kolonizasyon olarak değerlendirildi ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Uygun şartlarda alınan kan ve kateter kültürlerinde herhangi bir *candida* türünün üremesi kandidemi olarak değerlendirildi ve bu şartlara uyan 33 hasta çalışma grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Her iki grup kandidemi risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel inceleme sonucunda parenteral beslenme, çoklu antibiyotik kullanımı ve düşük albumin düzeyleri kandidemi açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur. *Candida* türü ile en sık kolonizasyon trakeal aspirat ve idrarda görülmüştür. Kandidemi etkenleri arasından en sık *c.albicans* ve *c.parapsilosis*, kolonizasyon etkeni olarak da en sık *c.albicans* izole edilmiştir.

Yoğunbakım hastaları *candida* kolonizasyonu ve kandidemi gelişmesi açısından birçok risk faktörüne sahiptir. Bu hastaların bir kısmında kolonizasyon gözlenmekle birlikte kandidemi görülmemektedir. Kolonize hastalarda kandidemiye yol açacak risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda çoklu antibiyotik kullanımını, TPN ile beslenmeyi ve düşük albumin düzeylerini en önemli risk faktörleri olarak bulduk. Bu risk faktörlerinin bulunduğu *candida* ile kolonize hastalarda kandideminin, ayırıcı tanıda akılda tutulması, kandideminin erken tanınmasını sağlayabilir. Tedavinin olabildiğince erken başlaması, kandidemiye bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasında etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, *candida* kolonizasyonu, kandidemi, risk faktörleri.

8. ABSTRACT

Assessment of risk factors for candidemia in ICU settings

An important part of the hospital-acquired infections are fungal infections. The most isolated species in fungal infections are *candida* species. Fungal infections are the 4th most common hospital-acquired infection type in US. The hospital environment itself and the interventions performed in that environment are thought to be the main sources for developing and spreading candidemia. In our study, our main objective was to assess risk factors in ICU patients, in which the ICU setting is thought to be a very suitable environment for *candida* colonization, by comparing risk factors in patients who develop candidemia and patients with *candida* proliferation without candidemia. A thorough understanding the epidemiological properties and risk factors of the patients which are likely to develop candidemia will allow us to develop protection and treatment strategies for candidemia, therefore reducing treatment costs and associated mortality rates.

Out of 1688 patients that were hospitalized in our anesthesia ICU unit from January 2014 to August 2016; 81 patients were found to have *candida* proliferation in all their culture samples and were included in the study. 48 patients with *candida* proliferation in tracheal aspiration, urine culture, stool culture and wound cultures without any infectious clinical symptoms were classified as “colonization” and were included in the study as control group. Candidemia was defined as any species of *candida* proliferation in blood or catheter cultures taken under sterile conditions and 33 patients who met this definition were included in the study as study group. Both groups were compared in terms of candidemia risk factors.

Statistical analysis showed parenteral nutrition, multiple antibiotic treatment and low albumin levels as the most important risk factors for developing candidemia. The most common *candida* colonization sites were tracheal aspiration and urine cultures. *C.albicans* was found to be the most common type for candidemia infections meanwhile *c.albicans* and *c.parapilosis* were isolated as the most common colonization species.

ICU patients have several risk factors for both *candida* colonization and candidemia. A part of those patients show *candida* colonization; however, this does not progress to candidemia. Our research about the risk factors seen in colonized patients for candidemia showed us the most important risk factors as multiple antibiotic usage, TPN feeding and low albumin levels. Keeping those risk factors in mind for candidemia in ICU patients with *candida* colonization might allow us to make an early diagnosis of candidemia during differential diagnosis. Starting the treatment as early as possible will be beneficial in reducing the candidemia associated morbidity and mortality rates.

Keywords: Intensive care, *candida* colonization, candidemia, risk factors.

9. KAYNAKLAR

1. Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-Associated Infections. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 579-588.
2. Bennett JE. Candida species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and a practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2656-74.
3. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilkr WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 635-641.
4. Leon C.et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonisation. *Crit Care Med.*2006;34(3):730-737.
5. Edwards JE.Candida Species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.(eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., vol.2, pp. 2879-2894. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
6. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric (Placeholder1)Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 2741-2751.
7. Willke Topçu A, Çerikçioğlu N. Candida türleri. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri* 2002:1797-1809.
8. Smith PB, Steinbach WJ. Candida Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 1196-1202.
9. Tümbay E.Candida türleri. Mutlu G, İmir Ti Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö.(editörler).*Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi,1999:1081-1086.*
10. Mitchell GT. Systemic fungi. In: Cohen J, Powderly GW, eds. *Infectious diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 2363-83.
11. Uzun Ö. Nozokomiyal hematojen kandidiazis. In: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, eds. *Candida mikrobiyolojisi ve enfeksiyonları sempozyumu (21-22 Haziran 2002, Eskişehir)*. Tutanaklar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43: 117-24.

12. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study Leroy et al. *Annals of Intensive Care* 2011,1:50 <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/50>.
13. Martin GS.et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
14. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
15. 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, 39:309-317.
16. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oğuz V, Sayın-Kutlu S, Ertugrul B, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Mycoses* 2009; 52: 61-62.
17. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sarı N, Yalçın B et al. High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 114-120.
18. Vincent JL, Rello J, Marshall J and EPIC Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-2329.
19. Kett DH, Azoulay E, Echeveria PM, Vincent JL; for the Extended Prevalence of Infection in the ICU Study (EPIC 11) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: *Crit Care Med* 2011; 39: 665-670.
20. Pfaller MA, Dikema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microb Rev* 2007; 20: 133-163.
21. Perltoth J, Cho B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321-346.
22. Akalın H. Fungal İnfeksiyonlar. Yalçın AN,Erbay RH.(editörler).Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyonlar Nobel Tıp Kitapevleri,2009:147-153.
23. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. Candida. In: *Clinical Mycology*. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). Second Edition. Churchill Livingstone, Elsevier Inc.2009; 197-230.

24. Sezer BE, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar 2. Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012: 161-177.
25. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 43-59.
26. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49: 11-9.
27. Verweij PE, Meis JF. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2000; 2: 80-7.
28. Body BA, Pfaller MA, Durrer J, Koontz F, Gröschel DH. Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture systems for recovery of yeast. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7: 417-20.
29. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*. 1992; 120: 65-72.
30. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 551-6.
31. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 465-84.
32. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8: 128-39.
33. Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R. Performance of the Candida mannan antigen detection in patients with fungemia. *Mycoses*. 2004; 47: 23-6.
34. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2004; 126: 289-97.
35. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 \rightarrow 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 654-9.
36. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Andes D. Beta -1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. *J Infect Dis*. 2007; 195: 1705-12.

37. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:625-42.
38. 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 Med* (2014) 40:808-819.
39. Sezer BE, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen enfeksiyonlar. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(3):121-128.
40. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10 95-105.
41. Olechea P, Palomar M, Leon C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. The EPCAN Study Group. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:323-330.
42. 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;46:479-486.
43. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-1967.
44. Guillaume L, Fabien L, Didier T, Christian L, Erika P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011, 1:50.
45. Hollenbach E. Invasive candidiasis in the ICU: evidence based and on the edge of evidence. *Mycoses* 2008;51 Suppl 2:25-45.
46. Espinel - Ingroff A, Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV: Comparison of two alternative microdilution procedures with the National Committee M27-P for invit testing of fluconz-resistant and isolates of *C. albicans*. *J Clin Microbiol* 1995; 33:3154.
47. Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, Gilly M, Regli P, et al. Improved detection of amphotericin B- resistant isolates of *Candida lusitanae* by Etest. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 339-342.
48. Lau AF, Kabir M, Chen S, Playford EG, Marriott DJ et al. *Candida* Colonization as a Risk Marker for Invasive Candidiasis in Mixed Medical- Surgical ICU. *J Clin Microbiol* (April 2015);53(4):1324-1330.

49. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *J Hosp Infect.* 2015 Apr;89(4):302-308.
50. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *J Antimicrob Chemoter .* 2006 Apr;57(4):628-638.
51. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072.
52. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
53. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
54. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171(6):1545-52.
55. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326(13):845-51.
56. Cruciani M, Serpelloni G. Management of candida infections in the adult intensive care unit. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb;9(2):175-191.
57. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 (6): 1589 -1596.
58. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25-31.
59. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30(4):662-78.
60. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):244-51.

61. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008;8(5):181-5.
62. Karabiyık L. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(3):129- 43.
63. Sakarya M. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. Filiz Tüzüner (Editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı'da*. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp; 2010. s.1209-20.
64. Higgins TL. Severity of illness indices and outcome prediction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (Eds). *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. s.2195-206.
65. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
66. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100(6):1619-36.
67. Pettila V, Pettila M, Sama S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med*, 2002; 30(8): 1705–11.
68. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N et al. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization- A retrospective study. *BJMP* 2013;6(2):a618.
69. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1232- 1239.
70. Ergin F, Tülek N, Yetkin MA, Bulut C, Oral B, Tuncer Ertem G. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Candida Kolonizasyonunun Değerlendirilmesi ve Kolonizasyon İndeksinin Kullanılması. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):305-317.
71. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses*. 2012 May;55(3):269-275.
72. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auchkenthaler R. Candida colonization and subsequent infection in critically ill surgical patients. *Ann. Surg* 1994; 220: 751-758.

73. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J et al;EPCAN Study Group. Risk factors for candidemia in critically ill patients:a prospective surveillance study.Mycoses. 2007 Jul;50(4):302-310.
74. Guillamet CV,Vazquez R,Micek ST, Ursu O, Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. J Crit Care. 2015 Aug;30(4):715-720.
75. Basetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care. 2010;14(6):244.
76. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE et al;National Epidemiology of Mycoses Survey,Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical ICU patients prospect multice study.Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):177-186.
77. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andreumont A; French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002;8(7):405-12.
78. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19(8):602-7.
79. Liang-Yu C, Shu-Chen K, Hau-Shin W, Su-Pen Y, Yu-Jiun C, Liang-Kung C, Fu-Der W. Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different Candida species. Journal of Microbiol, Immunology and Infect. 2013 Dec;46(6): 463-468.
80. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M,Leon MA, Garcia F, Marrugat J, Soria G, Diaz RM, Torres-Rodriguez JM. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. J Infect. 2004 Feb; 48(2): 181-192.
81. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F,Doğan Çelik A, Akata F. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 489-503.
82. Barberino MG, Silva N, Rebouças C, Barreiro K, Alcântara AP, Netto EM et al. Evaluation of blood stream infections by Candida in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. Braz J Infect Dis 2006; 10(1):36-40.

