



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik İdari ve Eğitim Sorumlusu: Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

**KANDİDAYA BAĞLI DOLAŞIM SİSTEMİ
ENFEKSİYONLARININ ORTAYA ÇIKIŞINDA RİSK
FAKTÖRLERİ VE KOLONİZASYONUN ROLÜ**

Dr. Hesna TAK

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Hastanemizde bilimsel bir çalışma ortamı sağlayan Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bizlere mesleğimizi sevdiren, çalışma disiplini ve bilimselliğini örnek aldığımız klinik şefimiz Sayın Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarımıza,

Tezimin hazırlığı sırasında, beni yönlendirip, bilgi ve deneyimlerini sunan fikir ve becerileriyle beni her zaman destekleyen sevgili mikrobiyoloji uzmanımız Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ'a,

Tezimin hazırlığı boyunca bana yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşım Dr. Ayten İSGENDEROVA'ya,

Deneyimleri ile her zaman yanımda olan Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, Dr. Cansu ÇİMEN, Dr. Umut Devrim BİNAY, Dr. Burcu BAYRAK, Dr. Fatma Merve KOÇAK, Dr. Şaban GÖLCÜ'ye,

Kliniğimiz sorumlu hemşiresi Şükran CÜRGÜ'ye, sekreterlerimize, diğer tüm hemşire ve personellemize,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, tezimin laboratuvar aşamasında emeği geçen başta Sevim SEL, Elmas DAL ve Rabbani ŞAHİN olmak üzere, tüm Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Benden desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan, bana her daim güvenen canım anneme, babama, kardeşlerim Merve, Esra ve tüm aileme,

Benden desteğini esirgemeyen, sevgi ve şefkatiyle oğlumu yetiştirmemde büyük desteği olan kuzenim Ayşegül'e,

Varlığıyla hayatıma anlam katan eşim Mustafa ve biricik oğlum Yusuf Selim'e

En içten teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Hesna TAK

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR..... | iv |
| TABLolar LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİGİLER..... | 3 |
| 2.1. Tarihçe..... | 3 |
| 2.2. Mikrobiyoloji | 3 |
| 2.2.1. Candida Türlerinin Morfolojisi | 3 |
| 2.2.3. Hücre ve Hücre Duvar Yapısı | 5 |
| 2.2.4. Antijenik Yapı | 5 |
| 2.2.5. Vinulans Faktörleri..... | 5 |
| 2.2.5.1. Yapışma (Aderans) | 6 |
| 2.2.5.2. Dimorfizm..... | 6 |
| 2.2.5.3. Biyofilm Yapımı (‘‘Slime’’ Üretimi) | 6 |
| 2.2.5.4. Enzimler..... | 7 |
| 2.2.6. Patogenez..... | 7 |
| 2.3. Epidemiyoloji..... | 9 |
| 2.4. Candida Türlerinin Neden Olduğu Enfeksiyonlar | 13 |
| 2.4.1. Kutanöz ve Mukozol Candida Enfeksiyonları | 13 |
| 2.4.2. Sistemik Candida Enfeksiyonlar | 13 |
| 2.4.2.1. Kandidemi..... | 13 |
| 2.4.2.2. Akut Dissemine Kandidiyazis | 14 |
| 2.5. İnvaziv Candida Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri | 14 |
| 2.7. Kandidaların İdentifikasyonu | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.7.1. Direkt Bakı ve Kültür | 18 |
| 2.7.2. Hif, Blastospor ve Klamidospor Yapımı | 19 |
| 2.7.3. Karbonhidrat asimilasyon ve fermentasyon testleri | 20 |
| 2.7.4. Kromojenik Besiyerinde Koloni Rengi ve Görünümünün Değerlendirilmesi | 21 |
| 2.7.5. Serolojik testler..... | 22 |
| 2.7.5.2. Antikor saptanması | 24 |
| 2.7.5.3. Kombine testler..... | 24 |
| 2.7.6. Diğer yöntemler..... | 25 |
| 2.7.7. Mantarların Differansiyasyonu..... | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 27 |
| 3.1. Çalışma Düzeni ve Hastalar | 27 |
| 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 27 |
| 3.3. Çalışmadan ıkarılma Kriterleri | 27 |
| 3.4. Kandidemi Gelişimine Neden Olabileceği Araştırılan Risk Faktörleri | 27 |
| 3.5. Kandida Kolonizasyon İndeksinin Hesaplanması..... | 28 |
| 3.6. Tanımlar | 29 |
| 3.7. Verilerin Toplanması | 29 |
| 3.8. Verilerin Değerlendirilmesi | 29 |
| 3.9. Mikrobiyolojik Analiz..... | 30 |
| 3.10. İstatistiksel Analiz..... | 30 |
| 4. BULGULAR..... | 31 |
| 5. TARTIşMA | 42 |
| 6. KAYNAKLAR | 47 |
| 7. EKLER..... | 56 |
| Ek 1: Etik Kurul Kararı | 56 |
| Ek 2: EPK Kararı | 59 |

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| AIDS | : Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| APACHE II | : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scor |
| BOS | : Beyin Omurilik Sıvısı |
| BY | : Böbrek Yetmezliği |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| GSAB | : Geniş Spektrumlu Antibiyotik |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virus |
| Kİ | : Kolonizasyon İndeksi |
| SDA | : Sabouraud Dextrose Agar |
| SVK | : Santral Venöz Katater |
| TPN | : Total Parantral Nutrisyon |
| YBÜ | : Yoğun Bakım Ünitesi |

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Sistemik Kandida Enfeksiyonlarında <i>Candida</i> Türlerinin Sıklığı | 12 |
| Tablo 2: İnvazif Kandidyazis İçin Risk Faktörleri | 15 |
| Tablo 3: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri | 32 |
| Tablo 4: Haftalara Göre Hastalardaki Kolonizasyon Oranları | 33 |
| Tablo 5: Hastalarda Kültür Alınan Bölgelere Göre Kolonizasyon Dağılımı..... | 34 |
| Tablo 6: Kolonizasyon İndeksi Ortalama Değerleri ve Yoğun Kolonizasyonlu Hasta Oranları | 36 |
| Tablo 7: Kandida Kolonizasyonlu Hastaların Demografik Özellikleri | 37 |
| Tablo 8: $Kİ \geq 0,5$ ve $< 0,5$ Olan Hastaların Demografik Özellikleri | 38 |
| Tablo 9: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastalarda Haftalara Göre Kolonizasyon İndeksi Ortalamaları | 40 |
| Tablo 10: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastalarda Haftalara Göre Kolonizasyon Bulunma Oranları | 40 |
| Tablo 11: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastaların Haftalara Göre Kİ Değerleri..... | 41 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Yoğun Kolonizasyon Kabul Edilen Hastaların Oranları..... 35



ÖZET

Kandidaya bağılı dolaşım sistemi enfeksiyonları son yıllarda hastanede yatan hastalarda giderek artan oranlarda görülmeleri, ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmaları nedeniyle dikkat çekmektedir. Kandidemi gelişen hastaların hemen hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur. Son yıllarda yapılan araştırmalar YBÜ’de *Candida spp.* ile kolonize hastaların kandidedemi için daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ ve Hematoloji Kliniği’nde yatan hastalarda kandida kolonizasyonunun varlığını araştırıp; Kİ hesaplayarak, bu indeksin kandidemi gelişimini öngörmedeki rolünün belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya Haziran 2016 ve Kasım 2016 tarihleri arasında hastanemiz YBÜ(n=269) ve Hematoloji Kliniği (n=31)’nde yatmış olan 300 erişkin hasta (195 erkek, 105 kadın; yaş aralığı:18-96 yıl, yaş ortalaması:62,1 ± 17,8 yıl) dahil edildi. Hastaların yatışının ilk günü burun, boğaz, cilt ve rektal sürüntü kültürleri ile idrar ve kan kültürleri alındı. Sonrasında bu kültürler haftalık periotlar halinde yatışları boyunca tekrarlandı. Hastalardan gereklilik halinde trakeal aspirat ve SVK kültürü alındı. Alınan kültür örneklerinin Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyerine ekimi yapıldı. 24-48 saat sonrasında üreyen *candida spp.* germ tüp testi, Kromojen *Candida* Agar Besiyeri (GBL, Türkiye) ve API ID 20C AUX (BioMerieux, France) maya tanımlama sistemi kullanılarak tiplendirilmesi yapıldı. Ekimler sonrasında alınan kültürlerde kandida üremesi olup olmamasına bakılarak her hasta için kandida kolonizasyon indeksi hesaplandı. Kİ>0,2 bulunan hastalar kandida ile kolonize kabul edilmiştir.

Çalışmamız boyunca takip edilen 300 hastanın 33’ünde Kİ ≥ 0,5 bulunmuştur. Kandida ile kolonizasyon en fazla boğaz ve rektal bölgede görülmüş olup, en az aksilla bölgesinde saptanmıştır. Kandida kolonizasyonu hastaların yatış gününde %31 olarak saptanmışken, 3.haftadan sonra takip edilen tüm hastalar kandida ile kolonize olmuştur. Çalışma süresince takip edilen kandida kolonizasyonlu 175 hastanın yalnızca 5’inin kan kültüründe kandida üremesi saptanmıştır. Kandida ile kolonize hastalarda; APACHE

skorunun yüksekliği, YBÜ'de yatış süresinin uzaması, böbrek yetmezliğinin ve SVK bulunması ile cerrahi geçirmeme oranı kandida ile kolonize olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(sırasıyla $p=0,004$, $p<0,001$ $p=0,027$, $p<0,001$, $p<0,001$). YBÜ'de yatış süresinin uzunluğunun kolonizasyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Kandidemili olguların dördünde kandidemi öncesinde kandida kolonizasyonu tespit edilmişken, bir hastada kandidemi öncesinde kolonizasyon yoktu. Kolonizasyon varlığında $Kİ \geq 0,5$ kabul edildiğinde; kolonizasyon indeksinin duyarlılığı %60, özgüllüğü %89,8, pozitif prediktif değeri %9, negatif prediktif değeri %99,2 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız YBÜ'de yatış süresinin kandida kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu, kolonizasyon indeksinin kandidemi gelişimini öngörmeye tek başına yeterli olamayacağını; kandida kolonizasyonunun yanı sıra altta yatan APACHE skor yüksekliği, santral venöz katater varlığı ve böbrek yetmezliği gibi risk faktörlerinin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

ABSTRACT

Candida infection of the bloodstream are becoming increasingly important in hospitalized patients in recent years because of its serious mortality and morbidity. Almost all patients with candidemia develop one or more risk factors. Studies in recent years have shown that *Candida spp.* in colonized patients at the Intensive Care Unit (ICU) have a increased risk for candidemia. In this study; we investigated the presence of candida colonization in patients hospitalized in Istanbul Training and Research Hospital ICU and Hematology Clinic; by calculating Colonization Index (CI), we tried to determine the role of this index in predicting the development of candidemia.

Between June 2016 and November 2016, 300 adult patients (195 males, 105 females; age range: 18-96 years) who were admitted to our hospital with ICU (n = 269) and Hematology Clinic (n = 31) were included in the study. In the first day of admission, nose, throat, skin and rectal swab culture urine and blood cultures were obtained. Subsequently, these cultures were repeated weekly. Tracheal aspirate and central venous catheter (CVC) culture were taken as necessary. Cultures were sown on Sabouraud Dextrose Agar (SDA) medium. *Candida* colonies which grew after 24-48 hours were identified by using germ tube test, CHROMagar Candida Medium (Becton Dickinson, Germany) and ID 32 C (BioMeriux, France) yeast identification kit. CI was calculated for each patient, based on whether the cultures received were candida spp. Patients with $CI > 0,2$ were considered as Candida colonized.

$CI \geq 0,5$ was found in 33 of 300 patients. The highest Candida colonization was detected in throat and rectal swab samples. Colonization was detected at least in the axilla region. *Candida* colonization was found to be 31% on the day of hospitalization, whereas all patients who followed up for more than 3 weeks were colonized with Candida. During the study period, only 5 of the 175 patients with colonized candida developed candidiasis.

In colonized patients with *Candida*; high APACHE score, duration of hospitalization, presence of renal insufficiency, the presence of CVC and rate of non-

surgical treatment were found to be statistically higher in patients with candidiasis than in non-colonized patients ($p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,027$, $p<0,001$, $p<0,001$). Length of stay in the ICU was found as independent risk factor for Candida colonization. Candida colonization was detected in four patients before candidemia, and there was no colonization before candidemia in one patient. When $CI \geq 0,5$ is accepted as the presence of colonization; The sensitivity of the colonization index was calculated as 60%, specificity as 89,8%, positive predictive value as 9% and negative predictive value as 99,2%.

In conclusion our study indicates that duration of ICU stay is an independent risk factor for candida colonization. Colonization Index alone is not sufficient to predict candidemia. and other risk factors such as APACHE II scor, CVC use and renal failure must be considered in addition to Colonization Index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda nazokomiyal fungal enfeksiyonlarda, özellikle de kandidemi oranlarında artış dikkat çekmektedir(1,2). Kandidemi olgularının artmasının en önemli sebepleri arasında; tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere bağlı olarak yaşam sürelerinin uzaması, daha geniş cerrahi prosedürlerin uygulanması, kritik hastalarda invaziv girişim sayısının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, immünsüpresif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttur(3). İnvaziv kandida enfeksiyonları duyarlı kişilerde belirli risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. İnvaziv enfeksiyonu hazırlayıcı en önemli risk faktörü deri ve mukozaların *Candida spp.* ile kolonizasyonu ve doğal konak savunmasının bozulmasıdır(3). Tanı ve tedavisi zor olan bu hastalarda santral venöz katater(SVK) kullanımı, parantral beslenme(TPN), geniş spektrumlu antibiyotik(GSAB) tedavisi, steroid ve kemoterapatik ilaç kullanımı, nötropeni varlığı ve süresi, abdominal cerrahi girişim gibi değişkenler risk faktörü olarak araştırılmıştır(4). İnvaziv kandidiyaz olgularında hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur.

Kandida türleri deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasının elemanlarıdır ve kandidemi olgularında etken çoğunlukla hastaların kendi florasında bulunan kandida türlerinden kaynaklanır(5,6). Endojen floranın değişimini takiben kandidanın, mukoza ve cilt yüzeylerinde aşırı çoğalmasıyla kolonizasyon oluşur(7,8,9). Yoğun Bakım Ünitesi(YBÜ)'de yatış süresinin uzaması, antibiyotik kullanımı ve üriner katater varlığı ile hastalarda kandida kolonizasyonu artmaktadır(3). Hastanede yatan hastalarda % 80'e varan kandida kolonizasyonu bulunabilir ve hazırlayıcı faktörler

varlığında ciddi enfeksiyon gelişebilir(10,11). YBÜ'de yatan hastalarda ortalama 6-9 günde kandida kolonizasyonu, 9-15 günde ise enfeksiyon gelişmektedir(3). Yapılan çalışmalar invaziv kandida enfeksiyonlu hastalarla kolonizasyon bulunan hastalardan elde edilen kandida suşlarının benzer olduğunu göstermiştir (10,11).

Kandidemilerin diğer etkenlere bağlı gelişen sepsislere göre daha ağır seyretmesinden dolayı hızlı tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Kandidemi tanı ve tedavisi zor bir klinik durumdur. Semptomlarının belirsiz olması, etkenin kan kültüründe geç üremesinden dolayı, erken ve hızlı tanı konulamaması önemli bir problemdir(3). Kandidemilerin premortem dönemde ancak %15-40'ı tespit edilebilmektedir(4). YBÜ'de tedavi ve takibi yapılan hastalarda, invaziv kandidiyazis tanısının güçlüğü göz önünde bulundurularak, kandida kolonizasyon indeksi iyi bir belirteç olarak görülmektedir. Kandida kolonizasyon indeksi kandida üremesi olan anatomik bölge sayısının, alınan kültür örnek sayısına oranı olarak tanımlanır ve kandidemi gelişmesi açısından bağımsız bir risk faktörüdür(3,10). Kandida kolonizasyon indeksinin kandidemi için %66 pozitif prediktif değere sahipken, negatif prediktif değeri ise %100 dür. Diğer risk faktörlerinin varlığıyla birlikte kandida kolonizasyon indeks>0,5 olması durumunda preempitif tedavinin başlanması kandidaya bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği öngörülmektedir (3).

Bu çalışmada hastanemiz YBÜ ve hematoloji kliniğinde kandidemi gelişmesi açısından önceden belirlenmiş risk faktörlerinden herhangi birini taşıyan hastalarda; kandida kolonizasyonunun varlığını araştırıp, kolonizasyon indeksini hesaplayarak bu indeksin kandidemi gelişimini öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİGİLER

2.1. Tarihçe

Kadidalarla ilgili çalışmaların M.Ö. dördüncü yüzyılda Hippocrates'in hastaların ağızlarındaki pamukçuğu tanımlaması ile başladığı kabul edilmektedir.

1843'te Robin "Oidium albicans" adı verdiği oral kandidiyazis etkeni gözlenmiştir. Albicans ismi "oidium albicans" sınıflamasıyla ilk kez kullanılmıştır. Eski Roma senatosunda giyilen kandida isimli beyaz cübbeden esinlenerek 1923'te Roth Berk hout "*Candida*" terimini önermiştir(27).

Antibiyotiklerin hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra 1940 yılında sonra kadidaya bağlı enfeksiyonların sayısında büyük artışlar oluşmuş ve kadidaların fırsatçı patojenliği tanımlanmıştır.1940 yılında ilk defa kadidaya bağlı sitemik efeksiyondan bahsedilmiştir(29).

2.2. Mikrobiyoloji

2.2.1. Candida Türlerinin Morfolojisi

Candida türleri ökaryotik hücre yapısında, 36 µm büyüklüğünde, genellikle oval veya yuvarlağımsı şekilli maya mantarlarıdır. Fungi imperfecti sınıfında bulunan Cryptococcaceae ailesinde bulunur. Tomurcuklanarak ürerler. Blastokanidya adı verilen tomurcuklanan bu hücreler büyüyerek hif formuna dönüşürler. Şayet blastolanidyalar birbirlerinde ayrılmadan uzar ve aralarında boğumlar bulunan hücre zincirlerine

dönüşürlerse yalancı hifleri oluştururlar(34,35). Boğumlanma göstermeyen gerçek hifler maya hücresi veya hifin bir dalında oluşabilir ve duvarları birbirine paraleldir(34,35). *C.glabrata* dışındaki tüm kandida türleri uygun koşulların varlığında yalancı hif üretir(35,36). *Candida albicans*'ın, diğer kandida türlerinden ayrılmasına yardımcı olan çimlenme borusu (germ tube) testi kolay, hızlı ve değerli bir testtir(37,38).

2.2.2. Kültür ve Biyokimyasal Özellikler

Kandida türleri mikroskopik ve makroskopik olarak değerlendirildiğinde genellikle birbirlerine benzerler. Klinik örnekler mikroskopik olarak incelendiğinde maya şekilleri, hif ve pseudohif yapıları görülebilir. Gram boya ile maya hücreleri gram pozitif boyanırlar. Maya elemanlarının klinik örnekler içinde aranmasında Potassium Hydroxide-calcoflour White Fluorescent boyası kullanılır. Maya hücresindeki kitin ve selüloza nonspesifik bağlanan Fluorescent boyası yeşilden maviye değişen renklerde fluoresans verir(36,38). Ayrıca klinikte rutin olarak alınan kan kültürlerinde ve agarlı besiyerlerinde üreyebilme özelliğine sahiptirler(39).

Kandida türlerinin izolasyonu için beyin-kalp infuzyon agar, sabouraud dextroz agar (SDA) ve İnhibitory Mold Agar gibi özel besiyerleri kullanılır. Bu besiyerlerine kloromfenikol, gentomisin, penisilin, streptomisin, siproflaksasin gibi antibiyotikler tek ya da kombine olarak, bakteriyel kantominasyonu engellemek amaçlı eklenebilir. Kandida üremesini arttırmak amaçlı besiyerlerine serbest metaller, glikoz, amonyum tuzu, fosfat gibi bileşikler eklenir(29,40,41).

SDA'da 25-37°C, pH 5,5'da kandida türleri 48-72 saatte ürerler. Kandida türleri bu besiyerinde ürediklerinde beyaz-gri renkli, mat ya da parlak yumuşak kıvamlı, ekşi kokulu koloniler oluştururlar. Kandida türlerinin tür ayırımında SDA besiyerinde yaptıkları blastokonidyumların özellikleri yardımcı olmaktadır. Bazı kandida türlerinin üremesini engelleyen sikroheksimid nedeniyle, sikloheksimid içermeyen besiyerlerine de ayrıca ekimler yapılmalıdır.

Primar izolasyon amacıyla kromojenik besiyerleri (CHROM agor ve Pagano-Levine gibi) kullanılabilir. Kandida türlerinin varlığının gösterilmesi ve *C.albicans*

başta olmak üzere sık rastlanan diğer türlerin erken dönemde hızlı tanımlanmasını sağlaması nedeniyle kromojenik besiyerleri yararlıdır(42,43). *C.albicans*'ın diğer türlerde ayrılmasında germ tube testinde hifal element oluşumunun gösterilmesi ve mısır unu agarda iri, küre şeklinde klamidyaspor oluşturması kullanılmaktadır. Ayrıca; karbonhidrat asimilasyon testi, nitrit asimilasyonu, üreaz yapımı gibi metabolik testler de tür düzeyinde ayırımında kullanılmaktadır(7).

2.2.3. Hücre ve Hücre Duvar Yapısı

Kandida hücreleri; ökaryotik hücrelerdir ve hücre duvarı, stoplazmik membran, stoplazma, mitokondri, endoplazmik retikulum, golgi cisimciği, ribozom ve zar ile çevrili çekirdekten oluşurlar(45).

En az beş katmanlı olan hücre duvarı hücrenin çevresini korur, konak hücre ile etkileşimi sağlar. Kandida türlerinin maya formundan hif formuna geçişleri sırasında hücre duvarında bulunan kitin içeriğinde artış meydana gelir(47).

2.2.4. Antijenik Yapı

Candida albicans hücre duvarında bulunan mannan potent immunojendir. Mannanın yapısal farklılıklarına göre *Candida albicans* A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida albicans*'ta bulunan salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleri diğer antijenik yapılardır. Yaşam boyu kandida ile temastan dolayı, insanların çoğunda mantara karşı hem hücresel bağışıklık vardır, hem de sonunda özgül antikorlar bulunur(48).

2.2.5. Virulans Faktörleri

Kandidalar, konağın savunma sistemini virulans faktörleri denilen özellikleri sayesinde yenerek hastalık oluşumuna neden olurlar. Bu virulans faktörleri ile konak hücre membranının işlevini ve bütünlüğünü bozarak konak dokusuna invaze olup hücrenin ölümüne neden olurlar. Kandida virulans faktörleri olarak; adezyon, biyofilm yapımı, toksinler, proteinler, fosfolipozlar, fenotipik değişim, hidrofobisite, moleküler

benzeme, hücre duvar yapısı ve çeşitli sidenoforları kullanma yeteneği şeklinde sıralanabilir(50,51).

2.2.5.1. Yapışma (Aderans)

Aderans, kandida enfeksiyonlarının patogeneğinde kolonizasyon ve enfeksiyonda ilk basamak olması nedeniyle önem taşımaktadır. Ayrıca adherens antijenlerin kaynağı olması nedeniyle immunolojik konak yanıtının düzenlenmesi ve adezyonda kritik rol oynar. Kandidaların dış hücre tabakası konak yüzeyine yapışmayı ve ardında da kolonizasyonunu sağlamaktadır.

C.albicans maya-hif dönüşümü göstermesi ve hidrolitik enzimler yapabilmesi nedeniyle vinülansı en fazla olan türdür. Ayrıca *C.albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan yüzey adenyon molekülü taşıdığı, aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile epitele penetre olduğu bilinmektedir(52).

2.2.5.2. Dimorfizm

Tomurcuklanan maya formu ve uzun mayamsı hücrelerde oluşan, multisellüler, invaziv filamentöz form arasında değişiklik yapabilme yeteneğine sahip mayalara dimorfik mayalar denir. *C.albicans*'ın bu iki form arasında değişebilme özelliği önemli bir vinulans faktörü olarak bilinir. *C.albicans*'ın hifal hücrelerinin invazyonu için salgısal hidrolizle ve salgısal aspartik proteazlar gerekli olabilir(74). Hifin maya hücresine göre dokuya daha kolay penetre olması ve infekte lezyonlarda *C.albicans*'ın genellikle hifli şeklinin gözlemlenmesi nedeniyle patojen morfoloğinin hif olduğu düşünülmüştür. Fakat her iki formun da enfeksiyon geliştirme açısından farklı olduğu gösterilememiş ve patojeniteliği açısından her iki şeklin de aynı derecede önemli olduğu düşünülmüştür.

2.2.5.3. Biyofilm Yapımı ("Slime" Üretimi)

Katater, eklem ve kalp protezler gibi kalıcı veya kalıcı olmayan yabancı cisimleri kolonize eden mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerde oluşan yapıya biyofilm denir. Ekstroselüler bir polimer olan biyofilm oluşumu için mantarların

"slime" faktörüne, kaynağın da fibron ve fibronektinlerine gerek olduğu bildirilmektedir.

Mikroorganizmalar genellikle konağın vücudundaki yabancı cisimlerin çıplak yüzeyine değil, hazırlayıcı film denilen tabakasına tutunurlar. Hazırlayıcı film tabakası; yabancı cisimlerin implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum, veya kan gibi cismi çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküllerin yüzey üzerinde birikmesiyle oluşur. Ekzopolimer denilen yapılar bu moleküllerden oluşan tabakayı sararak glikoliks (slime) denen yapıyı oluşturur. İlk oluşan adezyon geri dönüşümlü ve gevşek bir tutunma yapısındadır. Ekzopolimer denilen yapının üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Slime tabakası içinde mikroorganizmaların çoğalmasıyla kalın bir film tabakası oluşur.

Biyofilm oluşturma özelliği nedeniyle kandida türleri yabancı cisimler üzerinde sürekli bir enfeksiyon odağı olarak bulunur. Bu özellikleri sayesinde vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmeleri nazokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur(46).

2.2.5.4. Enzimler

Canida türlerinin dokuları peetrasyonunda rol oynayan önemli virulans faktörleri arasında hidrolitik ezimlerin salgılanması yer almaktadır. Bu enzimler arasında salgısal aspartik proteinaz, fosfolipaz ve lipaz aileleri önemli grupları oluştururlar.

2.2.6. Patogenez

Kandida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonların patogenezinde, konağa ait kolaylaştırıcı ve zemin hazırlayıcı faktörlerin yanında mantara ait virulans faktörlerinin varlığı da oldukça önemlidir(50).

Konağın kandida türlerine karşı direnç faktörleri, deri ve mukoza bütünlüğü, epidermal proliferasyon, fagositoz ve fagositik öldürme mekanizmaları, lizozim, laktoferrin, doğal öldürücü (NK) hücreler, kompleman sistemi, T hücre bağımlı immunité, sitokinler, sıvısal immunité şeklinde sıralanabilir. Konağa ait zemin

hazırlayan faktörler arasında ise; cerrahi işlemler, protez kapakların kullanımı, kortikosteroid ve immün baskılayıcı sağaltımlar, peptik ülser, diabet, edinsel immün yetmezlik sendromu(AIDS), endokrin hastalıklar (hipoparatroidizm, adrenokortikal yetersizlik, Cushing hastalığı), yanık sayılabilir(50,51).

Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, özellikle gastrointestinal sistemde florayı bozarak kandidaların aşırı çoğalmasına neden olur. Antibiyotikler kandidaların fagositozunu ve hücre içi öldürülmelerini de önlemektedir.. İmmün sistemi baskılayan ilaçlar nötrofil fonksiyonlarını bozarak infeksiyon gelişimine neden olmaktadır. Batın içi ameliyatlarda mukozanın bütünlüğünün bozulmasıyla barsaklardan kan dolaşımına kandidanın geçişi kolaylaşmaktadır. Herhangi bir nedenle (yanık, ülserasyon, kateter takılması) cilt bütünlüğünün bozulması durumunda maya hücreleri dermise invaze olup dolaşıma geçebilmektedir. Aynı zamanda *C.albicans*'ın konak dokularına ve prostetik materyale yapışma yeteneği kolonizasyon, invazyon ve ardından kandidemi gelişmesinde en önemli faktörlerden biri olarak görülmektedir(6,52,54). Kandidemisi olan akut lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada olguların hepsinde kandidemi öncesi gastrointestinal kolonizasyon ve submukozal invazyon olduğu gösterilmiştir. Nötropenik kanser hastalarının birden fazla vücut bölgesinde kandida kolonizasyonu olduğunda dissemine kandidiyazis oranı %32 iken, kolonizasyonu olmayanlarda bu oran %0,5 olarak saptanmıştır(56). Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı etkili ikinci bariyerdir.

Mikroorganizma bariyerleri aşır kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada görevli polimorfonükleer lökositler psödohiplerde hasar oluşturup blastosporları fagosite etmektedir. İlaçların ya da hastalıkların sebep olduğu ciddi granülositopenisi olan hastalarda invaziv kandidiyazis gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir. Nötrofil ve monositlerin; miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit enzim kapasitelerinin azalması *C.albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini önlemektedir. Bu durum, bu sistemlerin intrasellüler öldürmede esas mekanizmayı oluşturduklarını desteklemektedir. Benzer şekilde monosit, eozinofil ve trombositlerin de kandidayı öldürme kapasiteleri bulunmaktadır(52).

Kandida türleri ile gelişen enfeksiyonlara karşı savunmada hümmoral immüitenin de önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu arttırır. Mayanın nötrofillerce fagositozunda IgG sınıfı opsonik antikorların rolü vardır. Dissemine kandidozda IgG ve opsonizasyonu arttıran diğer serum bileşenlerinin, titresinin yükseldiği saptanmıştır. Aynı zamanda komplemanlar blastosporların opsonizasyonu için de gereklidir. Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynamaktadır. TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler ve lökosit adezyon molekülleri (ICAM-1) dissemine hematojen kandidiyazise karşı konak savunmasında temel rol oynamaktadır(52).

2.3. Epidemiyoloji

Kandida türleri gerek altta yatan ciddi hastalığı olanlarda, gerekse immünsupresse hastalarda lokal yada sistemik bir çok enfeksiyona neden olabilen ve insidansları giderek artan önemli nozokomiyal patojenlerdir. Son yıllarda *C.albicans* dışı türlerin de etken olabilmesi ve antifungallere karşı dirençli suşların görülmeye başlanması potansiyel rezervuarlar ve bulaşma yolları konusundaki bilgileri genişletmeye ve kandidozları etkin olarak önleme yollarını aramaya ihtiyacı arttırmıştır. Bu konuda ilk adım, enfeksiyonun endojen ya da eksojen kaynaklı olup olmadığını saptamaktır.

Kandida türleri normal floranın bir parçasıdır. İnsanların %40-50'sinin gastrointestinal kanalında, geçici ya da kalıcı olarak bulunurlar. Ayrıca ekspektore edilen balgamda, kadın genital yolunda ve foley kateteri yerleştirilmiş hastaların idrarında bulunur; aynı zamanda sağlık çalışanlarının cildinde, göreceli olarak yüksek oranda taşını (57).

Kandida, normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, barsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olur(57). Altı aylık bebeklerin %90'ında kandida antikor testi pozitifdir. Normal durumlarda, mukökütanöz yüzeyin kolonizasyonu nadirdir(58). Endojen floranın ekolojisinde değişiklikler sonucu, kandida türleri, cilt ve mukoza yüzeylerinde çoğalırlar(59). Kolonizasyon, kandidoz gelişimini

kolaylaştırır(10,60,62). Kandida türleri aynı zamanda, bütünlüğü bozulduğunda, barsak duvarını geçebilirler(11,66). Risk faktörlerine maruz kalınması, sekonder hematojen yayılımı mümkün kılmaktadır(67,69).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile infekte bireylerde, diyabetik hastalarda, kanser nedeniyle kemoterapi uygulananlarda, protez dişe bağlı stomatitlerde ve çocuklarda oral taşıyıcılığa yüksek oranda rastlanır. Birden fazla vücut bölgesini kolonize eden suşlar incelendiğinde, anatomik olarak yakın olan bölgelerde aynı suşun izole edildiği, buna karşılık birbirinden uzak olan yerlerde farklı suşların bulunma olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır(70).

Kandida türleri sıklıkla gastrointestinal sistemi kolonize eder, ayrıca vajina, üretra, deri ve tırnak altlarında da bulunur. Kandidalar normal şartlarda sağlıklı kişilerin %30-50'sinin gastrointestinal kanalında ve kadınların %20-30'nun genital florasında bulunur. *C.albicans* florada en fazla bulunan türdür; ağızdan izolasyonların %60-80'ni, genital yol izolasyonlarının ise %80-90'ını oluşturur(37). Vulvovajinitte endojen suşlar rol oynamakla birlikte, cinsel partnerden de bulaş olabilir. Damar içi uyuşturucu kullananlarda genellikle kontamine enjektör ile infeksiyon gelişmektedir(71).

Kanserli hastalarda kemoterapi veya transplant sonrasında sistemik antifungal tedavi sırasında da kandidiyazis gelişebilir. Bu sorunu ele alan az sayıda çalışma vardır. Antifungal tedavi altında kandidemi gelişenlerde mortalitenin çok daha yüksek olduğu (%75,5) bildirilmiştir. Nötropenik kanser hastalarını kapsayan bir çalışmada, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidiyazis gelişirken, bu oran kolonize olmayan hastalarda %0,5 olarak belirlenmiştir(73). Nötropeni varlığı, süresi ve hastalığın ağırlığı tedavi altında gelişen kandidiyazis ve mortalite riskini arttırmaktadır. Bu hasta grubunda en çok izole edilen patojenler *C.glabrata* (%24,5), *C.parapsilosis* (%20,4) ve *C.albicans* (%20) olmuştur.

Kandida türleri eksojen yolla da bulaşabilir ve yapılan çalışmalarda kontamine materyale bağlı salgınlar bildirilmiştir(74). Yanık, hematoloji, yoğun bakım üniteleri ve geriatrik üniteler gibi kapalı yerleşimlerde hastadan hastaya bulaş olabilmektedir.

Eksojen enfeksiyonların gelişiminden en fazla sağlık personelinin elleri sorumlu tutulsa da kontamine sıvı ve materyaller ve cansız ortam da rol oynayabilmektedir. Bu nedenle nozokomiyal kandidiyazislerin önlenmesindeki protokollerin, son gelişmeler ışığında tekrar gözden geçirilerek en etkin ve güvenilir şekilde uygulanması gerekmektedir(71).

Eksojen nozokomiyal geçiş ile yayılım yapan türler arasında başta *C.albicans* ve *C.parapsilosis* gelmektedir. Bunun yanı sıra *C.tropicalis* ve *C.lusitaniae*'ye ait küçük epidemiler bulunsa da bunlar ve *C. glabrata* ve *C.krusei* esas olarak endojen enfeksiyonlara yol açan türler olarak dikkat çekmektedir. Kandida türleriyle gelişen invaziv enfeksiyonların epidemiyolojisinde son yıllarda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Birçok hematopoietik kök hücre transplant merkezinde kandida türlerinin hastaların mortalite ve morbiditesindeki etkisi flukonazol profilaksisi ile dramatik bir düşüş göstermiş, ancak bu kez *C.albicans* dışındaki türlere bir kayma olmuştur(77). Flukonazol profilaksisinin *C.tropicalis* ve *C.albicans* enfeksiyonuna karşı bağımsız olarak koruyucu olduğu, ancak profilaksi ile *C.krusei* enfeksiyonlarında 27 kat, *C.glabrata*'da ise 5 kat artış olduğu gösterilmiştir(77). Öte yandan, flukonazol profilaksisinin rutin olarak uygulandığı merkezlerde de kandidemi gelişimi için risk faktörlerinde bir değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda akut graft versus host hastalığı, nötropeni, kortikosteroid tedavisi ve total vücut ışınlamasının artık bir risk faktörü olmadığı; buna karşılık, bakteriyemi, florokinolon tedavisi ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun kandidemiye anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır(4).

Sistemik kandidozlarda *C.albicans* halen en sık etken olmakla birlikte, son 20 yılda albicans dışı kandida türleri ile enfeksiyon sıklığı artmıştır. Sistemik kandidozlarda kandida türlerinin sıklığı tablo 1'te belirtilmiştir.

Tablo 1: Sistemik Kandida Enfeksiyonlarında *Candida* Türlerinin Sıklığı

| Türler | Oran (%) |
|-----------------------|----------|
| <i>C.albicans</i> | 52 |
| <i>C.glabrata</i> | 16 |
| <i>C.tropicalis</i> | 8 |
| <i>C.parapsilosis</i> | 4 |
| Diğer candida türleri | 20 |

Türkiye’de nozokomiyal kandidemi etkenleri ve kan kültür izolatları ile ilgili yapılan araştırmalarda en sık *C.albicans* (% 40-60) iken; bunu *C.parapsilosis* veya *C.tropicalis* izlemektedir. Bunları, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.guilliermondii* türleri izlemiştir(67,83,84). *C.albicans* dışı türlerinin belirli pH derecelerini tercih etmeleri nedeniyle üriner sistem yerine, orofarinks ve vajina gibi diğer bölgelerde daha sık enfeksiyon etkeni oldukları saptanmıştır. *C.glabrata* için risk faktörleri, *C. albicans*’a benzerdir(86). Diyabetik hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarında bu etken için artmış risk söz konusudur. *C.glabrata* ile olan enfeksiyonların katater kullanımının artması ve profilaktik olarak azol kullanımına sekonder gelişebileceği düşünölmektedir. Ayrıca flukonazol ve kinolon kullanımının *C.glabrata* kandidürisiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir(86). *C.tropicalis* ismi genellikle hematopoetik malignensilerde, diyabette ve embolik deri lezyonları ile birlikte geçmektedir. İdrarda *C.tropicalis* izolasyonu *C.albicans* izolasyonuna nazaran, daha çok dissemine kandidozun göstergesidir. Bu ajan yüksek mortalite ile seyreden dissemine enfeksiyona neden olur ve hematolojik maligniteli hastalarda, *C. albicans*’a göre daha ağır seyreder.

C.parapsilosis daha çok total parenteral nutrisyon veya intravasköler kateterlerle taşınan, endemik ve epidemik nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olur. Fungal endokarditte önemli bir etkindir(58).

2.4. Kandida Türlerinin Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Kandida enfeksiyonları mukozol enfeksiyonlar, cilt enfeksiyonları ve sistematik enfeksiyonlar olmak üzere başlıca üç grupta incelenebilir.

2.4.1. Kutanöz ve Mukozol Kandida Enfeksiyonları

Özellikle altta yatan hastalığı (diabet, AIDS, hücrel immun yetmezlik, endokrin bozukluk vb.) olanlarda veya travma, gebelik, kortikosteroid veya antibiyotik kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler iolanlarda görülme sıklığı artar(47).

Ağız kadidiyazisi, özefogus kadidiyazisi, sindirim sistemi kadidiyazisi, vulvo vajinal kadidiyazis, deri kadidiyazisi gibi klinik tablolarda ortaya çıkar.

2.4.2. Sistemik Kandida Enfeksiyonlar

2.4.2.1. Kandidemi

Sistemik enfeksiyon semptom ve bulguları olan bir hastada en az bir kan kültüründe kandida türünün izole edilmesi olarak tanımlanır(35,50). Genel durumu düşkün olan, üremisi bulunan ya da kortikosteroid vb. tedavi olan hastalarda klinik belirti ve bulgular olmadna da kanda bir kandida türünün izole edilmesi anlamlı Kabul edilmelidir(67). Kandidemi, invazif kadidiyazisi olan hastaların ancak %50-70inde karşımıza çıkmaktadır(91). Kandidemi genellikle nazokomiyol bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Ciddi organ tutulumuyla giden invaziv kadidiyazise neden olması ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle ayrı bir klinik önemi vardır. Fakat kandideminin klinik belirti ve bulguları oldukça nonspesifiktir(92). Klinik hafif bir ateşten sepsise kadar değişen tablolarda karşımıza çıkar. Şiddetli bakteriyel enfeksiyondan ayrımı zordur. Hematojen yayılım sonucunda cilt, göz, böbrek, kalp kapağı, beyin, akciğer ve karaciğer gibi organ organ tutulumu görülebilir(3). Ciddi organ tutulumu olan hastaların yaklaşık %50 sinde kan kültüründe kandida üremesi saptanamayabilir. Öte yandan kandidemisi olan tüm hastalarda da derin enfeksiyon olduğu iddia edilemez. Buna rağmen kan kültüründe kandida izole edilmiş olan hastalar mutlaka tedavi edilmelidir(92).

2.4.2.2. Akut Dissemine Kandidiyazis

Fulminant bir kandida enfeksiyonudur. Kandidiyazisin bu formu daha çok altta yatan hemotolojik hematolojik malignitesi olan hastalarda maligniteye ya da sitotoksik kemoterapiye bağlı nütropeni varlığında görülür(3).

Hastalarda genellikle antibiyoterapiye rağmen düşmeyen bir ateş vardır. Menejit, beyin apsesi, renal apse, myokardit, endokardit, endoftalmit ve kutanöz apseler en sık rastlanan komplikasyonlardır(94).

2.4.2.3. Kronik Dissemine Kandida

Uzun süre nütropeniden çıkan malignitesi olan hastalarda görülen hepatosplenik kandidoz olarak da tanımlanan klinik durumdur. Fakat hastalık karaciğer ve dalakla sınırlı değildir. Nütropeni düzeldikten sonra, geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen hastalarda ateşle birlikte bulantı-kusma, karın ağrısı olması; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yada ultrasonografide karaciğer ve/veya dalakta lezyonların görülmesi (küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü)) tanı için yeterlidir. Hastalarda ağrılı hepatomegali, splenomegali ve alkalen fosfataz yüksekliği vardır. Kronik enfeksiyon daha çok akut yaygın kandidiyazisin bir sonucudur ve immün durumunun bozulmasıyla kronik sendrom akut enfeksiyona değişebilir(96).

2.5. İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri

Hastalarda invazif fungal enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayan birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörlerin başlıcaları; immobilizasyon, mukozit, antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi veya immunsupresif ilaçların kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatma, malnutrisyon ve hemopoetik kök hücre transplantasyonudur(97). İnvazif kandidiyazisli olguların yarısından fazlasını yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan oluşturmaktadır. İnvazif kandidiyazlı hastaların hemen hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur. En önemli risk faktörünün yoğun bakımda kalış süresi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmaların çoğunda on gün

civarında invaziv kandidiyazis insidansının en yüksek olduğu gösterilmiştir(3,97). Yapılan başka bir çalışmada en güçlü risk faktörünün hastaya uygulanan antibiyotik sayısı olduğu saptanmış ve hiç antibiyoterapi almayan ya da en fazla iki antibiyotik alanlara göre üçten fazla antibiyotik alanlarda kandidemi miktarı 12,5 kat yüksek bulunmuştur. İtalya’da yapılan bir çalışmada; hastanede yatış süresi, SVK kullanımı, TPN ve böbrek yetmezliği(BY) nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir(97). Yapılan bir çalışmada ise bağımsız risk faktörleri olarak; Hickman katater, mide asitiditesinin baskılanması, yoğun bakımda yatış, nasogastrik tüp ve kullanılan antibiyotiklerin sayısı bulunmuştur.

İnvazif kandidozis için sıklıkla bildirilen risk faktörleri tablo 2’de özetlenmiştir(10,67,100,101-105).

Tablo 2: İnvazif Kandidiyazis İçin Risk Faktörleri

| Erişkinde risk faktörleri | Yenidoğanlarda ek risk faktörleri |
|--|--|
| Yoğun bakımda kalma süresi | Düşük gestasyonel yaş |
| Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı | Düşük Apgar skoru |
| Hemodiyaliz | H2 reseptör blokörleri |
| Sanral venöz katater | Şok |
| Ciddi hastalık | Gastrointestinal hastalık |
| Total parantral beslenme | Konjenital malformasyonlar |
| Gastrointestinal perforasyon ya da cerrahi | |
| Pankreatit | |
| Mekanik ventilasyon | |
| Birden çok kan transfüzyonu | |
| Candida türleri ile kolonizasyon | |

1993-1995 yıllarında yapılan bir çalışmada kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak; cerrahi operasyon geçirmesi(batın cerrahisi), BY ve TPN saptanmıştır(61).

En az 7 gün veya daha fazla yoğun bakımda yatan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise bağımsız risk faktörü olarak TPN, elektif cerrahi, hemofiltrasyon ve kandida kolonizasyonu bulunmuştur(97).

Kandidaya karşı temel savunma hücrelerinden olan nötrofillerin immunsupresif tedavi ile baskılanması kandidemi için önemli bir risk faktörü olup, belirgin mortaliteye neden olmaktadır(108).

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında; nazokomiyal kandidemi için en sık saptanan risk faktörlerinin TPN, SVK, abdominal cerrahi ve böbrek yetmezliği olduğu gözlenmektedir(30).

2.6. Kandida Kolonizasyon İndeksi

Kolonizasyon cilt, orafrenks, mide, idrar veya trakeal aspiratlarda kandida türlerinin bulunması olarak tanımlanmaktadır(28). Kandida pozitif kültürlerin ardışık olarak 2 hafta boyunca devam etmesi durumunda ise ısrarcı kolonizasyondan söz edilir. Kandida türleri sağlıklı kişilerin normal florasında %25-50 oranında bulunmaktadır. Bu oran hastanede yatan kişilerde %50-70'e kadar yükselmektedir. Uzun süreli hastanede yatan hastalarda vücudun belirli bölgelerinde kolonize olmuş olan kandidalar immun direncin düşmesi, mukoza hasarı ve sık invaziv işleme maruz kalınmasıyla kandidemiye neden olmaktadır(108). Kolonizasyon kandidemi açısından önemli bir risk faktörüdür ve %3-25 oranında kandidemiye neden olur(106).

Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişkiyi göstermek için kolonizasyon indeksi kullanılabilir. Kolonizasyon indeksi, kolonizasyon bulunan anatomik bölge sayısının kültür alınan toplam anatomik bölge sayısına oranını göstermektedir($Kİ = \frac{\text{kolonize vücut bölgesi sayısı}}{\text{bir hastadan alınan toplam örnek sayısı}}$) (106).

Kİ eşik değeri 0,5 alındığında, kolonizasyon indeksinin 0,5 veya daha yüksek olmasının enfeksiyonu olan hastayı daha doğru olarak saptadığı gösterilmiştir. İnvaziv kandidiyazis gelişen tüm hastalar enfeksiyon öncesi eşik değerine ulaşmışlardır(16).

Kİ'nin negatif prediktif değerinin %100, pozitif prediktif değerinin ise %66 olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemin sadece kandidemi için risk taşıyan hasta gruplarında kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmektedir (30,108). Yapılan çalışmalarda kolonize olan suşlar ile enfeksiyona neden olan suşların önemli bir kısmının aynı olduğu saptanmıştır(67). Bazı trler klinik şhesi olan vakalarda, iki veya daha fazla vücut bölgesinde kolonizasyon olmasının kandidiyazis düşünülmesinin yeterli olabileceğini ve antifungal tedavi başlanması gerektiğini düşünmektedirler(100,114).

Yapılan çok merkezli birçok çalışmada rektal ve üriner kandida kolonizasyonunun daha sonra gelişebilecek invazif kadidiyazis açısından riski arttırmadığı gösterilmiştir(97).

İnvazif kadidiyazis şhesi olan bir hastada risk faktörleri ve kolonizasyon durumu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalarda tek bir risk faktörünün klinisyeni doğru yönlendirmek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle yaygın olmayan bir risk faktörünün bulunması veya iki veya daha fazla risk faktörünün kombinasyonu gibi risk değerlendirme stratejileri oluşturulmalıdır(97).

2.7. Kandidaların İdentifikasyonu

Kandida türleri her türlü hasta örneğinden izole edilebilir. Bu örneklerin başlıcaları kan, beyin omurilik sıvısı(BOS), idrar, eksüda, solunum yolu örnekleri, doku biyopsi materyalleri, ağız ve vajen sürüntü örnekleri, sa-deri-tırnak örnekleridir(98). Kandida enfeksiyonlarının tanısında alınan doğrudan veya mikroskopik incelenmesi ve mikroorganizmaların tanımlanmasına yönelik kültür yöntemleri uygulanır. Morfolojik olarak koloni rengi ve görünümü, hif veya pseudohif üretimi, germ tüp veya klamidyaspor oluşturma yetenekleri gibi özellikleri değerlendirilir. Biyokimyasal olarak da karbonhidrat fermantasyonu ve asimilasyonu, nitrat asimilasyonu ve üre hidrolizi değerlendirilir(99).

2.7.1. Direkt Bakı ve Kültür

Klinik örneklerden kandidaların tanımlanması uygulanacak ilk işlem direkt bakıdır. Direkt bakı için yaş preparat ya da %10luk potasyum hidroksit, gram, giemsa, Wright, metilen mavisi, kalkoflor beyazı vb. ile hazırlanmış preparatlar kullanılmaktadır(8,107). Mikroskop altında kandida türleri 3-6 µm büyüklüğünde, oval veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile gram pozitif olarak boyanırlar. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskobu ile incelenebilir. Doku rneklerinin incelenmesinde hemotoksilen eosin, periyodik asit – schiff , methamin gümüş boyaları kullanılmaktadır(9).

Mantarların kültürde üretilmesi enfeksiyon tanısının konmasında ve etkenin doğru olarak belirlenmesinde çoğu zaman şarttır(22,79). Kandida türleri için önerilen primer besiyerleri sabouround dekstroz agar, sikloheksimit gibi antimikolitik ve kloromfenikol-gentamisin gibi antibiyotikler eklenmiş SDA, inhibitör mold agar ve beyin kalp infüzyon ağardır. SDA bu besiyerlerinden en sık kullanılandır. SDA besiyerinde 30°C’ de inkübe edilen örneklerden 24 saat içinde düzgün yüzeyli, hafif kubbeli, beyaz krem renkli, 1- 2 cm çapında, maya kokulu koloniler oluşur(37,38,98).

Kültürde üreyen maya kolonilerinin tanımlanmasında kullanılan en basit ve hızlı test çimlenme borusu (germ tüp) testidir. *C.albicans*’ın diğer kandidalardan ayrılmasını sağlayan basit ve çok değerli bir testtir. *C.albicans* suşlarının %95-97’si germ tüp oluşturur. *C.tropicalis*, *C.crusei*, *C.kefyr* de pseudo germ tüp oluşumu görülebilir(99). *C.tropicalis* hif başlangıcı benzeri yapılar üretebilir ancak hifin ana hücreden çıkış yerinde darlık bulunur ve *C.albicans*’inkilerden daha geniş blastokonidyaları vardır. Antifungal tedavi alan hastalarda, immun yetmezliği bulunanlarda veya testin uzun inkbasyonuna bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar alınabilir(37).

Germ tüp maya hücresinden boğumlanmadan çıkan, kenarları biribirine paralel, uzunluğu boyunca hiç kabarıklık yapmayan, boyu maya hücresinin  dört katı kadar, genişliği maya hücresinin yarısı kadar olan bir filament olarak gözlenir(37).

Pseudogerm tüpte daha büyük bir blastospor vardır ve hif ile bağlantı bölgesi daha belirgindir.

Germ tüp testi için insan serumu, yumurta albumini, sığır albümini, koagüle tavşan plazması, koyun serumu, Doku Kültür Medium, Triptik Soy Broth ve çeşitli peptonlu besiyerleri kullanılabilir. İnsan serumu rutinde en sık kullanılandır(24,99).

Bu test için 0,5-1 ml insan veya tavşan serumu içerisine az miktarda maya kolonisi süspansiyonu edilir ve 35 °C de 2,5-3 saat inkübe edilir. Süspansiyondan bir damla örnek alınıp lam-lamel arasında mikroskopta küçük büyütmede incelenir. Maya inokulumu yoğun olduğunda yanlış negatif sonuç verebilir(37).

Daha ileri tanımlama için mayaların oluşturdukları gerçek ve yalancı hifler, blastokonidyalar, klamidyasporların yapı ve yerleşimlerine göre tür düzeyinde tanımlama yöntemlerine başvurulabilir(24,37).

2.7.2. Hif, Blastospor ve Klamidospor Yapımı

Bu amaçla test edilecek maya kolonisinden bir parça alınıp pirinç ekstresi-Tween 80 agar, Mısır unlu (Cornmeal)-Tween 80 agar, Wolin Bevis agar, Ovgall agar veya Czapek Dox-Tween 80 agar besiyerlerinden birine iğne öze ile birbirine paralel çizgiler şeklinde ekim yapılır. Besiyeri 26-27°C'de 24-72 saat, ekim alanı steril bir lamelle kapatılarak, inkübe edilir. Ortamın oksijenini kapatılan lamel azaltır. Böylece Tween 80'in yüzey gerilimini düşer, klamidospor ve pseudohif üretimi artar. Büyük, yuvarlak, sitoplazması yoğunlaşmış ve kalın duvarlı, hiflerin içinde (ara klamidospor), kenarında (yan klamidospor) veya uçlarında (uç klamidospor) klamidyasporlar görülür. Besin eksikliği ve diğer uygunsuz çevre koşullarına karşı kandidaların canlılığını korumasını bu yapılar sağlar. Mayaların oluşturduğu blastospor, pseudohif, hif yapısı ve klamidospor varlığı mısır unlu agar gibi besin açısından fakir ortamlarda mikroskobik olarak değerlendirilerek kandidaların tanımlanmasında kullanılır. Mısır unlu agarda diğer maya türleri uzun yıllar sadece *C.albicans*'in tanımlanmasında kullanılmış olmasına rağmen mikroskopik morfolojik özelliklerine göre tanımlanabilmektedir(47,42,43).

Mısır unlu agar, pirinçli- Tween 80 agar gibi besiyerlerine ekildiklerinde ve 25°C'de 72 saat inkübe edildiklerinde *C.albicans* izolatlarının büyük bir çoğunluğu (>%90), karakteristik klamidospore oluştururlar. *C.albicans* için bu özellik germ tüp oluşumu kadar tipiktir. *C.tropicalis* ise 25°C'de 72 saat inkübe edildikten ve bir haftadan fazla süreyle +4°C'de bırakıldıktan sonra klamidospore oluşturabilir. Kalın bir duvarın olmaması ve sitoplazma içerisinde yansıma yapan globüllerin bulunmamasıyla *C.tropicalis*'in oluşturduğu klamidosporelar *C.albicans*'ın oluşturduğu klamidosporelardan ayrılır.

C.albicans gerçek ve yalancı hifler, yalancı hiflerin çevresinde kümeler oluşturmuş blastokonidyalar ile terminal klamidosporelar oluştururlar(24,35).

C.tropicalis yalancı hifler boyunca, tekli veya küçük düzensiz kümeler halinde az sayıda blastokonidya üretimi ve nadiren yalancı hiflerin uçlarında ince duvarlı, gözyaşı damlası şeklindeki hücreler oluşturur(24,35).

C.guilliermondii az sayıda, kısa yalancı hif ve bunların boğumları çevresinde küçük blastokonidya kümeleri oluşturur, gerçek hif üretmez(24,35).

C.parapsilosis kısa yalancı hifler boyunca tek tek veya bazen küçük kümeler halinde dizilmiş blastokonidyalar ve nadiren dev hücreler olarak isimlendirilen büyük hifler üretir(35).

C.krusei ağaç benzeri bir görünüme sahip uzamış blastokonidyalar ve yalancı hifler oluşturur(35).

C.glabrata oval ve uçlarından tomurcuklanan maya hücreleri üretir, yalancı hif oluşturmaz(35).

2.7.3. Karbonhidrat asimilasyon ve fermentasyon testleri

Kandida türlerinin tanımlanması için kullanılan metabolik testler arasında karbonhidrat asimilasyon, karbonhidrat fermentasyon ve üreaz testleri gibi testler bulunmaktadır. Mayaların tür düzeyinde tanımlanmasında kullanılan karbonhidrat

asimilasyon testleri, oksijen varlığında karbon kaynağı olarak, özel bir karbonhidratı kullanabilme özelliğine dayalı testlerdir.

2.7.4. Kromojenik Besiyerinde Koloni Rengi ve Görünümünün Değerlendirilmesi

Kandida türlerinin koloni rengi geleneksel olarak kullanılan besiyerlerinde ayırt edilemez. Çoğunun SDA'daki kolonileri krem kıvamında ve ovaldir(*C.albicans*, *C.stelloidea*, *C.tropicalis* gibi). Türe özgü kromojenik substratlar içeren kromojenik besiyerlerinde, mayaların ürettikleri enzimlerle bu substratlar reaksiyona girerek çeşitli renklerde kolonilerin oluşumunu sağlamaktadır. Bu besiyerleri hızlı maya identifikasyonu sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Pagano-Levin Agar (Difco), tetrazolium hidrokloridin redüksiyonu ile farklı renkte koloniler oluşturarak tek bir klinik örnekten birden fazla kandida türünün izolasyonuna olanak sağlar. Koloni rengine göre hızlı tanı sağlayan çeşitli kromojenik besiyerleri arasında; Albicans ID (bio Merieux), Candichrom albicans (International Mycoplasma), Candiselect (Sanofi Diagnostics Pasteur), CHROMagar Candida (BBL) sayılabilir. Yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olduğu bildirilmekte olan kromojenik besiyerlerinin kullanımı uygun antifungal ajanın seçilmesi ve tedaviye erken başlanması açısından klinisyene yardımcı olmaktadır(26). Bu testler belirli bir kimyasal profil üretmek için farklı substratları içeren kuyucuklardaki turbidite artışını veya renk üretimini kullanırlar(25,38). API 20C AUX bu testler içinde en yaygın kullanılanı olup, 48-72 saatte sonuç vermektedir(25).

Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifügasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabildiği bildirilmiştir(9). Radyometrik yöntemlerin kültür sistemlerinde uygulanması ile mantarların erken tanısının sağlanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır ancak yeni kan kültürü teknikleri ile pozitiflik oranı %70'e kadar yükseltilmiştir(20).

2.7.5. Serolojik testler

Tüm dünyada artan invaziv fungal enfeksiyonlar nedeniyle kandida enfeksiyonlarının tanısının koyulması giderek daha çok önem kazanmaktadır. Kültür yöntemlerinin invaziv kandidiyazis tansında çok duyarlı olmaması araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Duyarlı görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanıldıklarında serolojik yöntemler invaziv kandida enfeksiyonlarının erken ve hızlı tanısına katkıda bulunmaktadır(19). Sistemik kandida enfeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik testler kandida türlerine özgü antijenleri, antikorları veya metabolitleri saptamaya yönelik geliştirilmiştir(15,18).

2.7.5.1. Antijen saptanması

Sistemik kandidiyazis tanısı için hücre duvar antijenleri ve stoplazmik antijenler mantar metabolitleri aranmaktadır. Bu testler invazif mantar enfeksiyonlarının tanısında antikor tespitine dayalı yöntemlere göre daha değerlidir. Bu amaçla mannan, D-arabinitol, enolaz ve β -D-glukan araştırılmaktadır(10,11,12).

Kandida hücre duvarı mannoprotein (mannan) antijeni, kandida hücre yüzeyinin enfeksiyon sırasında dolaşıma geöen karbonhidratıdır. Mannan antijeni özgün bir antijen olmasına rağmen serum yarı ömrünün kısa olması ve antikora hızlı bağlanması nedeniyle dolaşımdan çabuk temizlenir. Bu nedenle mannanın kandaki düzeyi hızlı düşer. Kanda saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği alınması gerekir. İmmüsuprese kişilerde yeterli antikor yanıtı olmadığından mannan antijeni kandan hızlı temizlenemez. Bu hastalarda mannan antijen varlığı invaziv kandidiyazisin tanısı ve tedavisi için iyi bir belirteç olmasına rağmen, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımında sıkıntılar olduğu bildirilmektedir.

Değişik çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir. Kandidemili hastalarda, *C.albicans* fungemisinde duyarlılığı %77 iken *C.glabrata* fungemisinde %64 olarak bildirilmiş ve kan kültürü üremesinden 3-4 gün önce olumlu saptanmıştır. Yüksek riskli hastalarda antikor testleri ile birlikte yapıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu, nötropenik hastalarda

C.tropicalis'in etken olduğu fungemilerin erken tanısında yararlı olduğu ve ayrıca BOS'un incelendiği bir çalışmada da kandida menenjitlerinin tanısında etkin olabileceği gösterilmiştir(23).

D-arabinitol, bazı kandida türlerinin metobolik ürünüdür. Sistemik kandidiyazisli hastaların idrarında düzeyi artar. D-arabinitol testinin duyarlılığı %50 civarındadır. Tekrarlanan ölçümlerde duyarlılık %83, özgüllük %91 bulunmuştur. *C.c.rusei* ve *C.glabrata* bu metoboliti retmediklerinden bu iki etkenin neden olduğu enfeksiyonlarda saptanamaz(6,23). Ayrıca böbrek yetmezliğinde düzeyi artacağından serum D-arabinitol / kreatin oranının değerlendirilmesi önerilmektedir(33).

Duyarlılığı %54-75 olarak saptanmış olan "enolaz" mit verici bir antijen olup ardışık alınan kanlarda aranmasının duyarlılığı arttıracağı kabul edilmektedir. Kandidoz riski yüksek kanserli ve ntopenili hastaların serumlarında enolaz saptanması için "lipozomal immunoassay" uygulanmıştır. Bu grup hastalarda enolaz aktivitesinin saptanması invaziv enfeksiyon ve kolonizasyon ayırımında yararlı ve kan kültürlerini destekleyici olarak bulunmuştur. Ayrıca enolazın yüzeyel kandidozlarda serumda saptanmaması ve kandida türlerine oldukça özgül olup da bir avantajdır(23).

İnvaziv kandidiyazis tansında kullanılabilecek bir diğer antijen de mantar hücre duvarının bir parçası olan (1-3)-β-D-glukandır. (1-3)-β-D-glukan *aspergillus*, *cryptococcus* ve *candida* gibi funguslarda bulunur. Tre özgü ayırım yapmamasına rağmen Beta-D glukane testi klinik bulgular ortaya çıkmadan yaklaşık 4 gün önce pozitifleşmekte, böylece erken tanıda avantaj sağlamaktadır(33,44). Bu test, kandida ile kolonize cerrahi yapılan hastalarda, şüpheli kandidiyazis durumunda ampirik tedaviye başlamak açısından yararlı olarak bildirilmiştir(23,31). Yapılan bir çalışmada kandida türleri açısından kan kültürleri pozitif olan hastaların serumlarında (1-3)-β-D-glukan %93'n üzerinde duyarlılık ve özgüllükle saptanmıştır(49).

Tekrarlayan serum örneklerinde test sonuçlarının tekrar değerlendirilmesiyle antifungal ajanların gereksiz kullanımlarının önlenebileceği dşnlmektedir. Kandida

antijenlerinin saptanmasına yönelik testler önemli bir tartışma alanı oluşturmakta ancak yıllardan beri özgün bir test önerilememektedir (53).

2.7.5.2. Antikor saptanması

Antikor saptayan testler, yüzeysel kolonizasyonlu hastalarda antikor titrelerinin yüksekliği nedeni ile yalancı pozitif, immun yetmezlikli hastalarda düşük düzeyde antikor varlığı nedeniyle yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle tanı değeri sınırlıdır. Antikor üretimi immun yetmezlikli hastalarda, değişken olduğundan ya da hiç olmadığından sistemik kandidoz tanısında daha az yararlıdır. Antijen varlığının saptanması, antijen salınımı fazla olduğundan tanı için daha değerli olarak bildirilmektedir(25).

Antikor testleri için 1/32 veya üzerindeki titre, ya da üç hafta arayla titrede dört kat ve üzerindeki artış hastalığın tanısında değerli kabul edilmektedir. Daha düşük titreler ve aralıklı uygulanan testlerde dört katın altındaki artış, erken enfeksiyonu veya nonspesifik çapraz reaksiyonu işaret eder(34). Doku invazyonu kanıtlandığı halde kan kültüründe üreme olmayan hastalarda erken dönemde antikorun gösterilmiş olması tanı ve tedavi yaklaşımı açısından önemli bulunmuştur(23).

2.7.5.3. Kombine testler

Bazı araştırmacılar yaygın kandidoz tanısı için kombine uygulanan antijen-antikor testlerinin daha yararlı olduğunu bildirmektedirler(55). Kan kültürleri ile birlikte antijen ve antikor saptayan testler kullanılmış invaziv kandidozlu bir grup hastada, hastaların %73'ünde en az bir pozitif kan kültürü ile birlikte, testlerden bir veya iki tanesi pozitif bulunmuş, hastaların bazılarında ise kan kültürleri pozitif olmadan 15 gün önce serolojik testlerin olumlu olduğu tespit edilmiştir. Eş zamanlı olarak antijen-antikor testleri ile kan kültürlerinin çalışılmasının tanı için daha yararlı bulunduğu gösterilmiştir(15).

43 hastadan alınan 162 serum örneğinde antijen-antikor testlerinin birlikte kullanıldığı retrospektif bir çalışmada, tek başına antikor testi ile duyarlılık ve özgüllük

%53 ve 94 bulunurken, *C. albicans* mannan serum antijenini saptayan test ile bu değerler sırasıyla %40 ile %98 olarak saptanmakta; antijen ile antikor testi kombine edildiğinde duyarlılık ve özgülük %80 ve %53 olarak belirlenmektedir(55). Bu nedenle kombine olarak mannan antijen ve antikorlarını saptamanın invaziv kandidoz tanısı için daha yararlı olduğu kabul edilmektedir(49,55).

2.7.6. Diğer yöntemler

Klinik örneklerdeki kandida türlerinin polimeraz zincir reaksiyon , amplifikasyon gibi moleküler tekniklerle araştırılarak hızlı tanıya varılmasına çalışılmaktadır(14,21,61). Ümit vaad eden bu çalışmalarda en önemli sorun standardizasyon henüz oluşturulamamaktadır.

2.7.7. Mantarların Differansiyasyonu

İnsanlarda enfeksiyona sebep olan pek çok mantar antifungal ajanların pek çoğuna karşı başlangıçta doğal dirençli olabileceği gibi kullanım sonrasında da direnç geliştirebilmektedir. Kandidaların tür düzeyinde tanımlanması bu nedenle önemlidir. Etiyolojik ajanın hızlı ve doğru tanımlanmasıyla bu invazif enfeksiyonların uygun tedavisi mümkündür. Örneğın *C.lusitaniae*, amfoterisin B'ye in vitro dirençli olabilirken, *C.glabrata* ve *C.krusei* flukonazole dirençli bulunabilmektedir(63,64).

Wickerham ve oksanografik teknikler gibi fungal patojenlerin identifikasyonunda kullanılan klasik yöntemler, oldukça zaman isteyen ve teknik olarak karmaşık tekniklerdir(67,68). Mantar enfeksiyonlarının insidansının artması bu patojenlerin tanımlanması için hızlı ve doğru manuel ve otomatize ticari sistemlerin geliştirilmesini gerektirmiştir.

Bu otomatize sistemlerden ID 32C sistemi (bioMerieux Marcy l'Etaile, France) genellikle Avrupa ülkelerinde kullanılırken, API 32C mantar identifikasyon sistemi (bioMerieux Vitec, Inc. Hazelwood, Mo.) en sık kullanılan mantar tanımlanma sistemlerinden biridir(72,73).

Bir çalışmada, sık soyutlanan mantar türlerinde ek testlere ihtiyaç duyulmadan, ID 32 C ile doğru tanımlama % 86 oranında saptanmıştır. İzolatların % 6 tanısı için ise ek testlere ihtiyaç duyulmuştur. Geri kalanların ise identifikasyonu mümkün olmamıştır. Aynı çalışmada daha az rastlanan türlerin identifikasyon oranı % 85 bulunmuştur. ID 32C sistemi, API 20C identifikasyon sistemi ile benzer identifikasyon oranları göstermiştir, ancak ID 32C sistemi ile sonuçlar 24 saat daha erken alınabilmektedir(76). Yapılan alışmalar, ID 32 C'nin, daha sık ullanılan API 20 C kadar etkili olduğunu ortaya göstermiştir(78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni ve Hastalar

Çalışmamızda; haziran2016-kasım2016 tarihleri arasında kandida kolonizasyonu açısından risk faktörü taşıyan, hastanemiz yoğun bakım ünitesi ve hematoloji kliniklerinde yatmakta olan hastalar prospektif olarak izlendi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Yoğun bakım ve hematoloji ünitesi en az 3gün yatmış olmak
- 2-18 yaş üstü hastalar
- 3-Kandidemi açısından risk faktörü taşıyan hastalar

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 1-Yatışı esnasında kandidemisi bulunan hastalar
- 2-18 yaş altı hastalar

3.4. Kandidemi Gelişimine Neden Olabileceği Araştırılan Risk Faktörleri

- 1-Yaş (>65)
- 2-Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak

3-Yüksek Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II) skoru (>20)

4-Ciddi hastalık (Böbrek yetmezliği, Diabetes mellitus(DM), malignite, kronik karaciğer hastalığı, AIDS gibi)

6-Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

7-Santral venöz kateter

8-Parenteral nütrisyon

9-Nötropeni

11-immünsüpresif ilaçların kullanımı

13-Ağır akut pankreatit

14-Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu

15-Cerrahi geçirilmesi (genel anestezi altında, özellikle abdominal-üst gastrointestinal sistem cerrahisi ve operasyonun uzaması veya tekrarlanması)

16- Yanık

17-Kandidemi öncesi antifungal kullanımı

3.5. Kandida Kolonizasyon İndeksinin Hesaplanması

Kolonizasyon indeksi, kolonize olan vücut bölge sayısının bir hastadan alınan toplam örnek sayısına oranını göstermektedir($Kİ = \text{kolonize vücut bölgesi sayısı} / \text{bir hastadan alınan toplam örnek sayısı}$). $Kİ \geq 0,2$ 'yi geçtiğinde (örn. alınan beş kültürden birinde üreme olması durumunda) fungal kolonizasyon olarak değerlendirildi. Alınan kültürlerde $Kİ \geq 0,5$ olması durumunda yoğun kolonizasyon olarak kabul edildi.

3.6. Tanımlar

Kandidemi; en az bir kan kültüründe kandida üremesi olarak tanımlandı. Kolonizasyon orofarenks, burun, cilt, rektal bölge, idrar veya trakeal aspiratlarda kandida türlerinin varlığı olarak kabul edildi. “Nötropeni, tam kan sayımında $\leq 500 /\text{mm}^3$ lökosit olarak tanımlandı. Hastalara son bir ay içinde uygulanan kortikosteroid tedavisi, kanser kemoterapisi ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda antirejeksiyon (siklosporin, takrolimus vb) tedavisi immünsüpresif tedavi olarak kabul edildi. Hastaların son bir ay içindeki antibiyotik kullanımları kayıt edilecektir. APACHE II skoru, olguların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günkü değerlendirmeye göre belirlendi. APACHE II skoru akut fizyoloji skoru, yaş skoru ve kronik hastalık skoru sonuçlarının toplamından elde edildi.

3.7. Verilerin Toplanması

Kandida kolonizasyonu hastalardan alınacak olan rektal, cilt, burun ve boğaz sürüntü kültürleri ile idrar kültüründe kandida üremesi olup olmamasına bakılarak belirlendi. Sürüntü kültürleri eküvyonlu çubukla alındı. İdrar kültürü orta akım idrarı, katater varlığında ise kataterden alınarak yapıldı. Entübe hastalardan gereklilik halinde derin trakeal aspirat kültürü, santral venöz katater varsa katater içinden alınacak kan kültürü, dren varsa dren içinden alınacak kültürlerin ekimi yapıldı. Kültürler hastaların yatışının ilk günü (0.gün) alınıp, periyodik olarak her hafta tekrarlandı. Kan kültürleri hastalarda enfeksiyon semptomları varlığında tekrarlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için; hastaların demografik özellikleri ve kandidemi risk faktörlerinin yer aldığı bir form hazırlandı ve veriler bu formlara kaydedildi.

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Ekimler sonrasında alınan kültürlerde kandida üremesi olup olmamasına bakılarak her hasta için kandida kolonizasyon indeksi hesaplandı. Tüm hastalar kan kültüründe kandida üremesi açısından takip edildi.

3.9. Mikrobiyolojik Analiz

Hastalardan alınan sürüntü örnekleri SDA besiyerine ekimi yapılarak, izole edilen maya hücrelerinin tiplendirilmesinde germ tüp testi, kromojen kandida agar besiyeri kullanılarak *C. albicans* ve *C.non-albicans* olarak tanımlandı. Bu hastalardan alınmış olan kan kültürü şişeleri otomatize kan kültürü sistemi (BACTEC 9240 (Becton-Dickinson®, USA)) kullanılarak çalışıldı. Bu sistemde 5 gün sonra pozitif sinyal veren kültürler kanlı agar besiyerine seyreltme ekimi yapıldı ve 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kanlı agarda koloni morfolojisi mayaya benzer olan örneklerden gram boyama yapıldı. Maya hücresi görülen örnekler plazmaya pasajlanarak germ tüp yapımını değerlendirmek üzere iki saat 37°C’de inkübe edildi. Bu süre sonunda örnekler mikroskopta incelenip ve germ tüp yapanlar *C.albicans* olarak tiplendirildi. Germ tüp testi negatif olanlar kromojen *Candida* Agar besiyeri (GBL, Türkiye) ve API ID 20C AUX (BioMerieux, France) kullanılarak tiplendirilmesi yapıldı.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda kandida kolonizasyonu ve kandidemi gelişimini etkileyen veya etkileyebileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle değerlendirildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p< 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Haziran 2016 – Kasım 2016 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitesi ve hematoloji kliniğinde yatan 300 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 269'u YBÜ'de, 31'i hematoloji kliniğinde yatışları süresince izlendi. Çalışmaya alınan hastaların 195'i (%65) erkek, 105 'i (%35) kadın olup, yaşları 18-96(yaş ortalaması $62,1 \pm 17,8$) yıl arasında değişmektedir. Çalışmaya alınan tüm hastalar önceden belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birini taşımaktaydı. Çalışmamızdaki hastalarda risk faktörlerinden en sık bulunanlar sırası ile; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı(%93,7), santral venöz katater varlığı(%71) ve APACHE skorunun > 20 olması(%51,3) idi.

Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

| | | |
|--|----------------------------|-------------------|
| Yaş Ort.±SD (Min-Maks) | | 62,1±17,8 (18-96) |
| Yaş n (%) | <65 yaş | 154 (51,3) |
| | 65 yaş ve üstü | 146 (48,7) |
| Cinsiyet n (%) | Erkek | 195 (65,0) |
| | Kadın | 105 (35,0) |
| Servis n (%) | Hematoloji | 31 (10,3) |
| | YBÜ | 269 (89,7) |
| YBÜ Yatış Süresi (gün) Ort.±SD (Min-Maks) | | 9,0±9,7 (3-42) |
| APACHE skoru n (%) | 20 ve altı | 146 (48,7) |
| | >20 | 154 (51,3) |
| Ek Hastalık n (%) | Böbrek Yetmezliği | 98 (32,7) |
| | DM | 99 (33,0) |
| | Kronik Karaciğer Hastalığı | 14 (4,7) |
| | Malinite | 104 (34,7) |
| | AİDS | 2 (0,7) |
| Santral venöz katater n (%) | | 211 (71,0) |
| Total paranteral nutrisyon n (%) | | 49 (16,4) |
| Nötropeni n (%) | | 30 (10,0) |
| İmmüsupresif ilaç kullanımı n (%) | | 39 (13,0) |
| Ağır akut pankreatit n (%) | | 1 (0,3) |
| Yanık n (%) | | 0 (0,0) |
| Cerrahi geçirilmesi n (%) | GIS operasyon | 55 (18,3) |
| | Diğer | 57 (19,0) |
| | Yok | 188 (62,7) |
| Geniş spektrumlu antibiyotik | | 281 (93,7) |
| Antifungal Tedavi Kullanımı | | 30 (10,0) |
| Çıkış hali n (%) | Taburcu | 179 (59,7) |
| | Exitus | 121 (40,3) |

Çalışmamız boyunca takip edilen 300 hastadan (en az 3 gün, en fazla 6 hafta) toplam 3670 adet kültür alınmış olup, bu kültürlerden 623 adet kandida suşu üretilmiştir. Bu hastaların 125 'inin (%41,7) hiçbir örneğinde kandida üremezken, 175 hastada en bir kez kandida üremesi olmuştur. En az bir örnekte kandida üremesi olması 'kandida kolonizasyonu' olarak kabul edilmiştir. Kandida kolonizasyonlu bölge sayısı alınan örnek sayısına bölünerek çalışmaya dahiledilen tüm hastalar için kandida kolonizasyon indeksi hesaplanmıştır. Kolonizasyon olan 142 hastada $KI < 0,5$, 33 hastada ise $KI \geq 0,5$ olarak hesaplanmıştır.

Haftalara göre hastalardaki kolonizasyon oranları tablo 'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Haftalara Göre Hastalardaki Kolonizasyon Oranları

| | Kolonizasyon var (İndeks>0) | |
|---------------------------|-----------------------------|------|
| | N | % |
| 0.Hafta | 94 | 31,3 |
| 1.Hafta | 128 | 60,7 |
| 2.Hafta | 78 | 89,7 |
| 3.Hafta | 33 | 100 |
| 4.Hafta | 20 | 100 |
| 5.Hafta | 14 | 100 |
| 6.Hafta | 8 | 100 |
| Herhangi bir hafta | 175 | 58,3 |

Kandida İle Koloniza Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Kolonizasyon en fazla boğaz ve rektal bölgede görülmüş olup, en az aksilla bölgesinde saptanmıştır. Gereklik halinde gönderilmiş olan trakeal aspirat kültürlerinden 9 hastaya ait örneklerde kandida izole edilmiştir. Kandida kolonizasyonu hastaların yatış gününde %31 olarak saptanmışken, bu oran 1.haftada %60,7, 2.haftada ise %89,7'ye yükselmiştir. 3.haftadan sonra takip edilen tüm hastalar kandida ile

kolonize olmuştur. Kandida üremesi bulunan hastaların 121'inde (%69) tek tip kandida üremesi olmuşken, 54 hastada birden fazla kandida suşu saptanmıştır.

Tüm örneklerden üretilen toplam 623 kandida suşunun 425'i (%68) *C.albicans* olup, 197'si non-albicans candida suşudur. Hastaların kültür alınan bölgelere göre kolonizasyon dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastalarda Kültür Alınan Bölgelere Göre Kolonizasyon Dağılımı

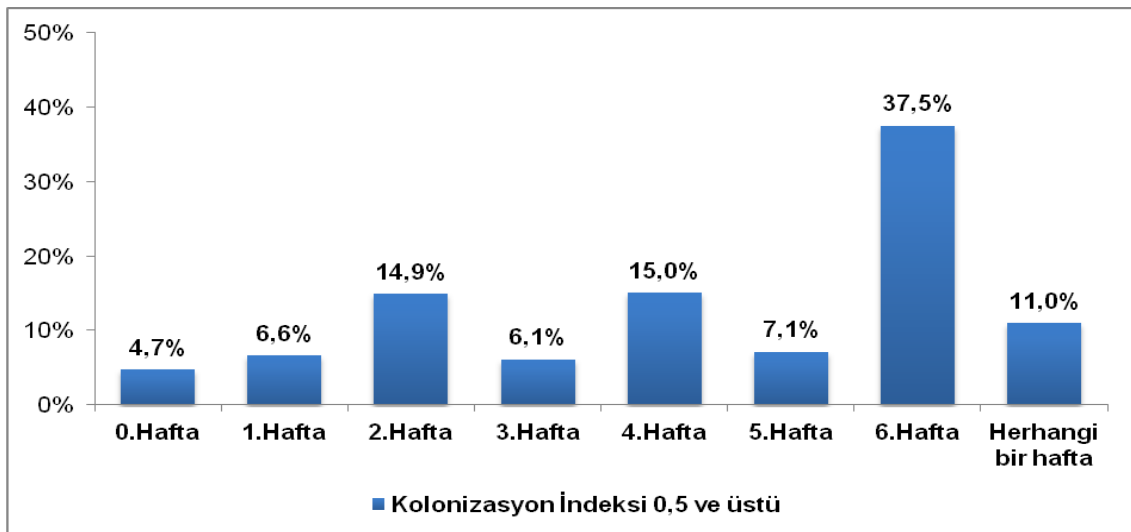
| | | 0.Hafta | | 1.Hafta | | 2.Hafta | | 3.hafta | | 4.Hafta | | 5.Hafta | | 6.Hafta | | Herhangi bir Hafta | |
|-----------------------|-------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|--------------------|------|
| | | n | % | N | % | n | % | N | % | n | % | N | % | n | % | N | % |
| Axilla kültürü | Üreme yok | 300 | 100 | 206 | 97,6 | 80 | 92,0 | 31 | 96,9 | 16 | 80,0 | 11 | 78,6 | 7 | 87,5 | 284 | 94,7 |
| | <i>C.albicans</i> | | | 2 | 0,9 | 6 | 6,9 | 1 | 3,1 | 2 | 10,0 | 2 | 14,3 | 1 | 12,5 | 11 | 3,7 |
| | <i>C.spp</i> | | | 3 | 1,4 | 1 | 1,1 | | | 2 | 10,0 | 1 | 7,1 | | | 5 | 1,7 |
| Boğaz kültürü | Üreme yok | 223 | 74,2 | 125 | 59,2 | 34 | 39,1 | 13 | 39,4 | 7 | 35,0 | 3 | 21,4 | 1 | 12,5 | 164 | 54,7 |
| | <i>C.albicans</i> | 49 | 16,4 | 51 | 24,2 | 44 | 50,6 | 13 | 39,4 | 9 | 45,0 | 8 | 57,1 | 6 | 75,0 | 93 | 31,0 |
| | <i>C.spp</i> | 28 | 9,4 | 35 | 16,6 | 9 | 10,3 | 7 | 21,2 | 4 | 20,0 | 3 | 21,4 | 1 | 12,5 | 43 | 14,3 |
| Burun kültürü | Üreme yok | 275 | 91,6 | 173 | 82,4 | 63 | 73,3 | 27 | 81,8 | 13 | 65,0 | 10 | 71,4 | 4 | 50,0 | 239 | 79,7 |
| | <i>C.albicans</i> | 14 | 4,7 | 22 | 10,5 | 17 | 19,8 | 5 | 15,2 | 5 | 25,0 | 4 | 28,6 | 2 | 25,0 | 39 | 13,0 |
| | <i>C.spp</i> | 11 | 3,7 | 15 | 7,1 | 6 | 7,0 | 1 | 3,0 | 2 | 10,0 | | | 2 | 25,0 | 22 | 7,3 |
| Kan kültürü | Üreme yok | 300 | 100 | 206 | 98,1 | 86 | 100 | 32 | 97,0 | 20 | 100 | 14 | 100 | 8 | 100 | 265 | 98,3 |
| | <i>C.albicans</i> | | | 2 | 1,0 | | | 1 | 3,0 | | | | | | | 3 | 1,0 |
| | <i>C.spp</i> | | | 2 | 1,0 | | | | | | | | | | | 2 | 0,7 |
| İdrar kültürü | Üreme yok | 297 | 99,0 | 211 | 100 | 86 | 100 | 33 | 100 | 20 | 100 | 14 | 100 | 8 | 100 | 267 | 99,0 |
| | <i>C.albicans</i> | 3 | 1,0 | | | | | | | | | | | | | 3 | 1,0 |
| Rektal kültür | Üreme yok | 254 | 84,7 | 141 | 66,8 | 41 | 47,1 | 14 | 42,4 | 7 | 35,0 | 4 | 28,6 | 2 | 25,0 | 188 | 62,7 |
| | <i>C.albicans</i> | 46 | 15,3 | 42 | 19,9 | 31 | 35,6 | 10 | 30,3 | 7 | 35,0 | 8 | 57,1 | 5 | 62,5 | 88 | 29,3 |
| | <i>C.spp</i> | | | 28 | 13,3 | 15 | 17,2 | 9 | 27,3 | 6 | 30,0 | 2 | 14,3 | 1 | 12,5 | 24 | 8,0 |
| Trakeal Kültür | <i>C.albicans</i> | 5 | 83,3 | 2 | 66,7 | | | | | | | | | | | 7 | 77,8 |
| | <i>C.spp</i> | 1 | 16,7 | 1 | 33,3 | | | | | | | | | | | 2 | 22,2 |

Kolonize olan hastaların 109'u (%62,3) erkek 66'sı (%37,7) kadın olup, her iki grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,244$). Kolonizasyon olan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında; 175 hastanın 88'i (%50,3) 65 yaşından büyüktü. 65 yaşından küçük olan hastalarla ileri yaşlı hastalar kolonizasyon gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,507$). Bu hastalarda APACHE skoru ≥ 20 olması, YBÜ'de yatış süresinin uzun olması, BY varlığı, SVK bulunması ve cerrahi geçirmeme oranı kandida ile kolonize olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti(sırasıyla $p=0,004$, $p=0,027$, $p<0,001$).

Tek değişkenli analizde kandida kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; YBÜ'de yatış süresinin uzun olmasının ve nütropeni varlığının kandida kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür.

Kandida kolonizasyonu bulunan 175 hastanın 33'ü (%18) yoğun kolonizasyon ($KI \geq 0,5$) olarak değerlendirilmiştir.

Başlangıçtan itibaren yoğun kolonizasyon olarak kabul edilen hastaların oranları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Yoğun Kolonizasyon Kabul Edilen Hastaların Oranları

Başlangıçtan itibaren hastaların takipleri esnasında saptanan kolonizasyon indekslerinin ortalama değerlerinin ve yoğun kolonizasyonlu hasta oranları tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Kolonizasyon İndeksi Ortalama Değerleri ve Yoğun Kolonizasyonlu Hasta Oranları

| | Kültür gönderi oranı | | Kolonizasyon İndeksi | | | | Kolonizasyon İndeksi $\geq 0,5$ | |
|---------------------------|----------------------|------|----------------------|------|-----|------|---------------------------------|------|
| | N | % | Ort. | SD | Min | Maks | n | % |
| 0.Hafta | 300 | 100 | 0,10 | 0,17 | 0 | 0,6 | 14 | 4,7 |
| 1.Hafta | 211 | 70,3 | 0,19 | 0,19 | 0 | 0,8 | 14 | 6,6 |
| 2.Hafta | 87 | 29,0 | 0,29 | 0,17 | 0 | 0,6 | 13 | 14,9 |
| 3.Hafta | 33 | 11,0 | 0,28 | 0,12 | 0,2 | 0,6 | 2 | 6,1 |
| 4.Hafta | 20 | 6,7 | 0,37 | 0,13 | 0,2 | 0,6 | 3 | 15,0 |
| 5.Hafta | 14 | 4,7 | 0,37 | 0,11 | 0,2 | 0,6 | 1 | 7,1 |
| 6.Hafta | 8 | 2,7 | 0,44 | 0,15 | 0,2 | 0,6 | 3 | 37,5 |
| Herhangi bir hafta | | | | | | | 33 | 11,0 |

Kolonize olmayan hastaların 35’i (%28) exitus olmuşken, kolonizasyon mevcut olan 175 olgunun 89’u (%50,9) exitus olmuştur. Bu iki grup arasında exitus oranı karşılaştırıldığında; kandida kolonizasyonlu hastaların exitus oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti($p<0,001$).

Kandida kolonizasyonu bulunan hastaların demografik özellikleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Kandida Kolonizasyonlu Hastaların Demografik Özellikleri

| | | Kolonizasyon | | | | P |
|----------------------|----------------------------|--------------|------|-----|------|--------|
| | | Yok | | Var | | |
| | | n | % | n | % | |
| >65 Yaş | <65 yaş | 67 | 53,6 | 87 | 49,7 | 0,507 |
| | 65 yaş ve üstü | 58 | 46,4 | 88 | 50,3 | |
| Cinsiyet | Erkek | 86 | 68,8 | 109 | 62,3 | 0,244 |
| | Kadın | 39 | 31,2 | 66 | 37,7 | |
| Servis | Hematoloji | 10 | 8,0 | 21 | 12,0 | 0,262 |
| | YBÜ | 115 | 92,0 | 154 | 88,0 | |
| APACHE | 20 ve altı | 73 | 58,4 | 73 | 41,7 | 0,004 |
| | >20 | 52 | 41,6 | 102 | 58,3 | |
| Ek Hastalık | Böbrek Yetmezliği | 32 | 25,6 | 66 | 37,7 | 0,027 |
| | DM | 35 | 28,0 | 64 | 36,6 | 0,120 |
| | Kronik Karaciğer Hastalığı | 3 | 2,4 | 11 | 6,3 | 0,116 |
| | Malignite | 40 | 32,0 | 64 | 36,6 | 0,412 |
| | AİDS | 1 | 0,8 | 1 | 0,6 | 1,000 |
| SVK | | 70 | 57,4 | 141 | 80,6 | <0,001 |
| TPN | | 21 | 16,9 | 28 | 16,0 | 0,830 |
| Nötropeni | | 8 | 6,4 | 22 | 12,6 | 0,079 |
| İmmüsupresif | ilaç | 14 | 11,2 | 25 | 14,3 | 0,433 |
| kullanımı | | | | | | |
| Ağır akut pancreatit | | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 1,000 |
| Yanık | | 125 | 100 | 175 | 100 | - |
| Cerrahi geçirilmesi | GIS operasyon | 30 | 24,0 | 25 | 14,3 | <0,001 |
| | Diğer | 33 | 26,4 | 24 | 13,7 | |
| | Yok | 62 | 49,6 | 126 | 72,0 | |
| Genişspektrumlu | | 115 | 92 | 166 | 94,9 | 0,316 |
| antibiyotik | | | | | | |
| Antifungal Kullanımı | | 9 | 7,2 | 21 | 12,1 | 0,167 |
| Çıkış hali | Taburcu | 90 | 72,0 | 89 | 50,9 | <0,001 |
| | Exitus | 35 | 28,0 | 86 | 49,1 | |

Kolonizasyon indeksi $\geq 0,5$ olan hastalar incelendiğinde; 33 hastanın 20’si (%60,6) erkekti. 65 yaş üstü 18 hasta varken, hastaların 15’i (%45,5) 65 yaşından küçüktü. Yoğun kolonizasyonu bulunan hastalar K.İ 0,5 olanlarla karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,575$, $p=0,474$). Kolonizasyon indeksi 0,5 ve üzeri olan hastaların hastanede yatış sürelerinin

uzunluğu ve APACHE II skoru >20 oranı kolonizasyon indeksi 0,5 altında olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti(p=0,025).

Kandida ile kolonize olan hastaların BY, SVK varlığı ve cerrahi geçirme özellikleri kolonizasyon bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuşken; bu oran $K.I \geq 0,5$ olarak kabul edildiğinde BY, SVK varlığı ve cerrahi geçirme oranları $K.I < 0,5$ olanlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,759, p=0,064, p=0,209).

Kolonizasyon indeksi $\geq 0,5$ ve $< 0,5$ olan hastaların demografik özellikleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: $K.I \geq 0,5$ ve $< 0,5$ Olan Hastaların Demografik Özellikleri

| | | Kolonizasyon İndeksi | | | | P |
|------------------------------|----------------------------|----------------------|------|-------------|------|-------|
| | | <0,5 | | 0,5 ve üstü | | |
| | | n | % | n | % | |
| >65 Yaş | <65 yaş | 139 | 52,1 | 15 | 45,5 | 0,474 |
| | 65 yaş ve üstü | 128 | 47,9 | 18 | 54,5 | |
| Cinsiyet | Erkek | 175 | 65,5 | 20 | 60,6 | 0,575 |
| | Kadın | 92 | 34,5 | 13 | 39,4 | |
| Servis | Hematoloji | 30 | 11,2 | 1 | 3,0 | 0,224 |
| | YBÜ | 237 | 88,8 | 32 | 97,0 | |
| APACHE | 20 ve altı | 136 | 50,9 | 10 | 30,3 | 0,025 |
| | >20 | 131 | 49,1 | 23 | 69,7 | |
| Ek Hastalık | Böbrek Yetmezliği | 88 | 33,0 | 10 | 30,3 | 0,759 |
| | DM | 88 | 33,0 | 11 | 33,3 | 0,966 |
| | Kronik Karaciğer Hastalığı | 14 | 5,2 | 0 | 0,0 | 0,378 |
| | Malinite | 96 | 36,0 | 8 | 24,2 | 0,182 |
| | AİDS | 1 | 0,4 | 1 | 3,0 | 0,208 |
| SVK | | 183 | 69,3 | 28 | 84,8 | 0,064 |
| TPN | | 44 | 16,5 | 5 | 15,2 | 0,839 |
| Nötropeni | | 28 | 10,5 | 2 | 6,1 | 0,552 |
| İmmüsupresif ilaç kullanımı | | 37 | 13,9 | 2 | 6,1 | 0,279 |
| Ağır akut pancreatit | | 1 | 0,4 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| Yanık | | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| Cerrahi geçirilmesi | GIS operasyon | 50 | 18,7 | 5 | 15,2 | 0,209 |
| | Diğer | 54 | 20,2 | 3 | 9,1 | |
| | Yok | 163 | 61,0 | 25 | 75,8 | |
| Geniş spektrumlu antibiyotik | | 249 | 93,3 | 32 | 97,0 | 0,706 |
| Antifungal Tedavi Kullanımı | | 27 | 10,2 | 3 | 9,1 | 1,000 |
| Çıkış hali | Taburcu | 162 | 60,7 | 17 | 51,5 | 0,312 |
| | Exitus | 105 | 39,3 | 16 | 48,5 | |

Tek değişkenli analizde yoğun kandida kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; YBÜ’de yatış süresinin uzun yoğun kandida kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür.

Kan Kültüründe Kandida Üremesi Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışma süresince takip edilen 300 hastanın yalnızca 5’inin kan kültüründe kandida üremesi saptandı. Bu hastalardan dördünde 1. haftada, birinde ise 3.haftada etkenler kandan izole edildi. Üreyen kandida suşlarının dördü *C.albicans*, biri *C.tropicalis* olarak tiplendirildi. Bu hastalardan dördü erkekti. İki hasta 65 yaşın üstündeydi. Kandidemili olguların dördü YBÜde 1’i ise hematoloji kliniğinde takip edilmişti. Bu olguların üçünde altta yatan malignite mevcuttu. Takipleri esnasında bu hastalardan dördü exitus oldu. Kandidemi gelşen hatalarda YBÜ’de yatış süresinin uzunluğu diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu($p=0,025$).

Kandidemili olguların dördünde öncesinde kandida kolonizasyonu tespit edilmişken, bir hastada kandidemi öncesinde kolonizasyon yoktu. Kandida kolonizasyonlu olguların ikisinde (%50) $Kİ \geq 0,5$ olarak saptandı.

Kandidemi gelişmiş olan hastaların yatış anındaki Kİ ortalaması, kandidemi gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. ($p=0,036$)

Kandidemisi olan ve olmayan hastaların haftalara göre kolonizasyon indeksi ortalamaları tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastalarda Haftalara Göre Kolonizasyon İndeksi Ortalamaları

| | Hemo kültürü üreme | | | | |
|----------------------|--------------------|------|------|------|--------------|
| | Yok | | Var | | P |
| Kolonizasyon İndeksi | Ort. | SD | Ort. | SD | |
| 0.Hafta | 0,10 | 0,17 | 0,22 | 0,18 | 0,036 |
| 1.Hafta | 0,19 | 0,19 | 0,35 | 0,23 | 0,123 |
| 2.Hafta | 0,29 | 0,18 | 0,30 | 0,12 | 0,845 |
| 3.Hafta | 0,28 | 0,12 | 0,30 | 0,14 | |
| 4.Hafta | 0,37 | 0,14 | 0,40 | . | |
| 5.Hafta | 0,37 | 0,11 | 0,40 | . | |
| 6.Hafta | 0,42 | 0,14 | 0,60 | . | |

Kan kültüründe herhangi bir haftada kandida üremesi olan hastaların yatış anında kolonizasyon varlığı, kan kültüründe üreme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (p=0,035)

Kandidemisi olan ve olmayan hastalarda haftalara göre kolonizasyon bulunma oranları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastalarda Haftalara Göre Kolonizasyon Bulunma Oranları

| | Kolonizasyon | Hemo kültürü üreme | | | | P |
|---------------------------|--------------|--------------------|------|-----|------|--------------|
| | | Yok | | Var | | |
| | | N | % | N | % | |
| 0.Hafta | Yok | 205 | 69,5 | 1 | 20,0 | 0,035 |
| | Var | 90 | 30,5 | 4 | 80,0 | |
| 1.Hafta | Yok | 83 | 40,3 | 0 | 0,0 | 0,159 |
| | Var | 123 | 59,7 | 5 | 100 | |
| 2.Hafta | Yok | 9 | 10,8 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| | Var | 74 | 89,2 | 4 | 100 | |
| 3.Hafta | Yok | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| | Var | 31 | 100 | 2 | 100 | |
| 4.Hafta | Yok | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | - |
| | Var | 19 | 100 | 1 | 100 | |
| 5.Hafta | Yok | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | - |
| | Var | 13 | 100 | 1 | 100 | |
| 6.Hafta | Yok | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | - |
| | Var | 7 | 100 | 1 | 100 | |
| Herhangi bir hafta | Yok | 205 | 69,5 | 1 | 20,0 | 0,078 |
| | Var | 90 | 30,5 | 4 | 80,0 | |

Kan kültüründe kandida üremesi mevcut olan hastaların 1.hafta ve takipleri boyunca herhangi bir haftada $KI \geq 0,5$ olarak bulunması, kan kültüründe üreme olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,010$).

Kandidemisi olan ve olmayan hastaların haftalara göre KI değerleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kandidemisi Olan ve Olmayan Hastaların Haftalara Göre KI Değerleri

| | Kolonizasyon İndeksi | Hemokültürde üreme | | | | P |
|---------------------------|----------------------|--------------------|------|-----|------|--------------|
| | | Yok | | Var | | |
| | | n | % | N | % | |
| 0.Hafta | <0,5 | 282 | 95,6 | 4 | 80,0 | 0,214 |
| | 0,5 ve üstü | 13 | 4,4 | 1 | 20,0 | |
| 1.Hafta | <0,5 | 194 | 94,2 | 3 | 60,0 | 0,037 |
| | 0,5 ve üstü | 12 | 5,8 | 2 | 40,0 | |
| 2.Hafta | <0,5 | 70 | 84,3 | 4 | 100 | 1,000 |
| | 0,5 ve üstü | 13 | 15,7 | 0 | 0,0 | |
| 3.Hafta | <0,5 | 29 | 93,5 | 2 | 100 | 1,000 |
| | 0,5 ve üstü | 2 | 6,5 | 0 | 0,0 | |
| 4.Hafta | <0,5 | 16 | 84,2 | 1 | 100 | 1,000 |
| | 0,5 ve üstü | 3 | 15,8 | 0 | 0,0 | |
| 5.Hafta | <0,5 | 12 | 92,3 | 1 | 100 | 1,000 |
| | 0,5 ve üstü | 1 | 7,7 | 0 | 0,0 | |
| 6.Hafta | <0,5 | 5 | 71,4 | 0 | 0,0 | 0,375 |
| | 0,5 ve üstü | 2 | 28,6 | 1 | 100 | |
| Herhangi bir hafta | <0,5 | 265 | 89,8 | 2 | 40,0 | 0,010 |
| | 0,5 ve üstü | 30 | 10,2 | 3 | 60,0 | |

Kolonizasyon varlığında $KI > 0$ kabul edildiğinde hastalarda gelişebilecek kandidemiyi belirlemede kolonizasyon indeksinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %69, pozitif prediktif değeri %4, negatif prediktif değeri ise %99,5 bulunmuştur. $KI \geq 0,5$ kabul edildiğinde ise; kolonizasyon indeksinin duyarlılığı %60, özgüllüğü %89,8, pozitif prediktif değeri %9, negatif prediktif değeri %99,2 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Kandidaya bağlı dolaşım sistemi enfeksiyonları hastanede yatan hastalarda özellikle altta yatan belirli risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. İnviziv enfeksiyonu hazırlayıcı en önemli risk faktörü ise deri ve mukozaların *Candida spp.* ile kolonizasyonudur. YBÜ'de yatan hastalar zaman içerisinde kandida ile kolonize olmakta ve kolonizasyon varlığında kandidemi gelişme riski artmaktadır(80,81,82). Çalışmamız süresince hastalarımızın %60 gibi büyük bir kısmının kandida ile kolonize olduğu görülmüştür. Hastaların üçte birinin hastaneye kabulünde kandida ile kolonize olduğu tespit edilmiştir. Bu oran kandidaların normal florada bulunma oranlarına benzerdir. Haftalık kültür takibi yapılmış olan bu hastalarda ilk haftada kandida ile kolonize hasta oranı neredeyse iki katına çıkmış olup, üçüncü haftaya ulaşabilen hastaların tamamının kandida ile kolonize olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da YBÜ'de yatış süresinin kandida ile kolonizasyonun ortaya çıkmasında bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Kandida kolonizasyonunun özellikle belirli risk faktörlerinin varlığında ortaya çıktığı bilinmektedir. İnvaziv enfeksiyon gelişen hastaların hemen hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur(3). Bu risk faktörlerinin belirlenmesi, kandidemi gelişebilecek hastaların erken tespitinde klinisyene yardımcı olacaktır(4). Hastaların kabullerindeki genel durum ve prognozlarını belirleyen APACHE skorunun yüksek olması bu risk faktörlerinden biridir(88). Bu hastalar daha fazla invaziv işleme maruz kalmakta ve bunun sonucunda kandida ile daha fazla kolonize olmaktadır. Çalışmamızda APACHE skoru yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla

kandida kolonizasyonu geliştiği görülmüştür(p:0,004). Kandidemi gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörlerinden olan SVK kullanımının ve böbrek yetmezliğinin de çalışmamızda tespit ettiğimiz kolonize hastalarda daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Bilindiği üzere SVK'ler zaman içerisinde deri florası ile kontamine olmaktadır. SVK bulunan hastaların pek çoğunda uygulananmış olan antibiyotik tedavileri nedeniyle diğer mikroorganizmalar baskılanmakta ve fungal enfeksiyonların gelişimine ortam hazırlanmaktadır(97). Elimizdeki verilere göre hastalarımızda %90'ın üzerinde GSAB tedavisi uygulandığı görülmüştür. Fakat bu hastalarda daha sonradan başlanmış olan tedavileri kaydedilmemiş olup bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda antibiyotik kullanım miktarlarının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki gerek kandida kolonizasyonu olan, gerekse kandidemi gelişmiş olan hastalarda GSAB tedavisi oranları açısından incelendiğinde, antibiyotik kullanımının kolonize olmayan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüşse de bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, kolonizasyon gelişimi için çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olan antifungal tedavi, nütropeni ve immun supresif tedavi gibi diğer risk faktörlerinin de kolonizasyonla ilişkisi incelenmiştir. Tek değişkenli anaizde bu risk faktörlerinin kolonizasyonlu hastalarda daha fazla olduğu görülse de, kolonizasyon bulunmayan hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulunmamıştır. Bu olgular çalışmamızın %10 kadarlık az bir kısmını oluşturduğundan; belirtilen risk faktörlerinin varlığının detaylı olarak araştırılması amacıyla bu risk faktörlerine sahip daha geniş hasta sayısının olduğu kapsamlı çalışmalar yapılabilir.

İnvaziv kandidiyazisin tanısında yaşanan güçlükler göz önüne alındığında; K.İ'nin bu hastaları saptamada iyi bir belirteç olduğu söylenilebilir. İlk kez Pittet ve ark. tarafından geliştirilmiş olan K.İ, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımında kritik hastalarda kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. K.İ'nin yüksek olmasıyla; invaziv kandida enfeksiyonu arasında ilişki olduğu ve eşik değer 0,5 ve üzeri olarak kabul edildiğinde invaziv enfeksiyonlu hastayı daha doğru saptadığı belirtilmiştir(14,16,89,90). Takip ettiğimiz kandida ile kolonize olgulardan sadece 33'ünde K.İ \geq 0,5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda yoğun kolonizasyon olarak değerlendirilen hastaların APACHE skorlarının diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir(p:0,025). Aynı zamanda yoğun kolonizasyon bulunan hastaların hastanede daha uzun yattıkları tespit edilmiştir(p<0,001) ve YBÜ'de kalış süresinin uzumasının yoğun kolonizasyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir(p=0,002). Kolonize olan hastaların yarısından fazlası exitus olmuştur. Bu oran kolonize olamayan hastalarla karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu görülmüş fakat kolonizasyon varlığının mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptanmamıştır. (p<0,001). Kandida ile kolonize olan bu hastalardaki mortalite oranının daha yüksek olması bu hastalarda APACHE skorunun da yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle kandida ile kolonizasyon varlığının tek başına mortaliteyi arttırdığı söylenemez.

$Kİ \geq 0,5$ olarak saptandığı durumlarda preempitif tedavi başlanmasının kandidemiye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği öngörülmektedir(3). Bazı araştırmacılar klinik şüphe varlığında ikiden fazla anotomik bölgede kandida üremesi olmasını antifungal tedaviye başlamak için yeterli bir kriter olmalarına karşın; nütropenisi, immun yetmezliği olmayan olgularda kolonizasyonun tedavisi konusunda tam bir fikir birliği sağlanmamıştır (91). Çalışmamızda preempitif antifungal tedavi alan 33 hastanın 21'inde kandida ile kolonizasyon tespit edilmiş olup bu hastalardan üçünde $Kİ > 0,5$ olarak hesaplanmıştır. Antifungal tedavi alan bu hastalarda daha fazla kandida kolonizasyonu geliştiği görülsede bu oran anlamlı saptanmamıştır. Aynı şekilde antifungal tedavi alan hastalar diğer hastalarla karşılaştırıldığında mortalite oranlarının daha düşük olduğu görülsede, iki grup olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda literatür verilerine(85,87) benzer şekilde en fazla boğaz ve rektal bölgede kandida kolonizasyonu olduğu görülmüş olup en az aksillada kolonizasyon tespit edilmiştir. Tespit ettiğimiz kandida suşlarının yarısından fazlası *C.albicans* olup non-albicans türler daha az sıklıkla tespit edilmiştir. Normal florada en sık bulunan kandida türünün *C.albicans* olduğu düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtur.

Kandida ile kolonizasyon varlığını tespit ettiğimiz hastaların %2 gibi çok az bir kısmında kandidemi geliştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine kolonizasyon

mevcut olan hastalarda %25 gibi yüksek oranlarda kandidemi geliştiğini bildiren yayınlar(104) mevcuttur. Kandidemi olgularımızın dördünün yatışının birinci haftasında kan kültürlerinden kandida izole edilmiş olup, bir hasta ise invaziv enfeksiyon gelişimi üçüncü haftada olmuştur. Yapılmış olan iki farklı çalışmada da hastaların %90'unda yatışlarının 5-8. gününde kandidemi geliştiği bildirilmiştir(104). Çalışmamızda yaklaşık 211 hasta en az bir hafta takip edilmiştir. Bu nedenle kandidemi oranını yüksek bulunan çalışmaların aksine çalışmamızdaki kandidemi gelişme oranının daha düşük olması örneklem sayısının azlığı veya hastanede yatış süresinin kısalığı ile açıklanamaz.

Çalışmamızda kan kültüründe üretilen kandida suşlarından dördü *C.albicans*, biri ise *C.tropicalis* olarak tiplendirilmiştir. Nitekim son yıllarda yapılan birçok çalışmada kandidemi etkenlerinde belirgin değişiklik saptanmasına rağmen *C.albicans*'ın kandidemilerin çoğundan sorumlu olduğunu belirtmektedir(93,95,102,103). Çalışmamızda kan kültüründe üreyen kandidaların, kandidemili olgularda kolonizasyona neden olan suşlarla aynı olduğu görülmüştür. Yalnızca bir hastanın kandidemi gelişimine neden olan ikinci bir kandida suşuyla daha kolonize olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, kandidaya bağlı gelişen dolaşım sistemi enfeksiyonlarında kaynağın endojen flora olduğunu belirten çalışmalarla(12,14) benzerdir.

Çalışmamızda kandidemi gelişmiş olgularda yatış anındaki kolonizasyon indeksi ortalaması diğer hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Kandidemi gelişimi öncesinde mutlaka kolonizasyon olduğunu vurgulayan pek çok çalışma(14,10)'nın aksine kandidemisi bulunan bir hastamızda öncesinde kolonizasyon varlığı gösterilememiştir. Fakat bu durum sadece bir hastada görüldüğü için bu konuda doğru bir çıkarım yapmak güçtür.

Kandida ile kolonizasyon varlığında K.İ'nin eşik değeri 0,5 ve üzeri alındığında invaziv enfeksiyonlu hastayı daha doğru saptadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda K.İ<0,5 olarak kabul edildiğinde kandidemiyi öngörmede K.İ'nin duyarlılığı %80, özgülüğü ise %69 olarak bulunmuştur. Bu oranı 0,5 ve üzeri kabul ettiğimizde ise

duyarlılığı %60'a kadar azalsa da, beklenildiği gibi özgüllüğü neredeyse %90'a ulaşmıştır.

Sonuç olarak;

Çalışmamız YBÜ'de yatış süresinin kandida kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu ve kolonizasyon indeksinin kandidemi gelişimini öngörmeye tek başına yeterli olamayacağını; kandida kolonizasyonunun yanı sıra, altta yatan APACHE skorunun yüksekliği, santral venöz katater kullanımı ve böbrek yetmezliği gibi risk faktörlerinin de mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 499-511.
2. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992; 14(Suppl 1): 43-53.
3. SEZER, Büşra ERGÜT, and Dilek ARMAN. "Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal İnfeksiyonlar."
4. GÜLTEKİN, Meral, and Latife MAMIKOĞLU. "Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Nozokomiyal Sepsisler: İki Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi Dr. Dilara ÖZCAN İNAN*, Dr. Filiz GÜNSEREN*, Hmş. Fatma ÖZÇELİK**, Biy. Pınar ATAKAN**."
5. Büke Ç. Yoğun bakım birimlerinde mantar infeksiyonları epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Klimik Derg2007; 20(Suppl. 2): 289
6. Krause W, Matheis H, Wulf IC. Fungaemia and funguria after oral administration of Candida albicans. Lancet 1969; 1(7595): 598-9
7. Koç AN. Tıbbi bakımdan önemi olan Candida türlerinin mikolojik özellikleri. Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu, 21-22 Haziran 2002, Eskişehir. Kongre Kitabı, s: 3-29.
8. Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel FJ. Candidemia in the critically ill patient. Int J Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 2): S83-5.
9. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med 2005; 31(3): 393-400.
10. Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220(6): 751-8.

11. Yeo SF; Wong B. Current status of nonculture methods for the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 464-485.
12. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in hemato-oncology patients. *Br J Haematol* 2004; 126: 289-297.
13. LaRocco MT. Reagents, Stains, and Media: Mycology. In: Murray PR, Jorgensen JH, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Eighth edition. Washington DC, American Society for Microbiology Press; 2003
14. Walsh TJ, Pizzo PA. In Bodey GP, ed. *Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1993: 109-58.
15. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864-870.
16. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transplant Infect Dis* 2006; 8: 128-139.
17. Güneş İ, Aydın A, Kalkancı A, Kuştimur S. Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* kolonizasyonunun değerlendirilmesinde kolonizasyon indeksinin kullanılması. *Türkiye Klinikleri J Microbiol Infec* 2003; 2(1): 12-6.
18. Pontón J, Moragues MD, Quindós G. Non-Culture-Based Diagnostics. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. First edition. Washington DC, American Society for Microbiology press, 2002 p.395-425.
19. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen. Preemptif antifungal tedavi. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;2(1).
20. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen. Preemptif antifungal tedavi. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;2(1).
21. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*, 1992; 120: 65-72.
22. Stevens D A. Diagnosis of fungal infections: current status. *J. Antimicrob Chemother*, 2002; 49(11):11.
23. Willinder B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Current Drug Targets* 2006;7:513-522
24. Larone DH. Yeast and Yeast Like Organisms. *Medically Important Fungi A Guide to Identification*. Fourth edition. Washington DC, American Society for Microbiology Press; 2002 p.109-143.

25. Ellepola NB and Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005;43:65-84.
26. Freydiere AM, Buchaille L, Gille Y. Comparison of three commercial media for direct identification and discrimination of *Candida* species in clinical specimens. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 464-7.
27. Calderone RA. Introduction and Historical Perspectives. In: Calderone RA, editor. *Candida and Candidiasis*. First edition. Washington DC, American Society for Microbiology press, 2002 p.3-13.
28. Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25; 8-11.
29. Hazen KC, Howell SA: *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition" , p.(1762-1788), ASM Pres, Washington D.C. (2007).
30. Halis Akalın. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Aknem Dergisi* 2008;22:270-74.
31. Lehtonen L, Anttila VJ. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine Darabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 2175-9.
32. Rippon JW. *Medical Mycology*. Eds 2.ed. New York, WB Saunders 1982:484-532.
33. Shea YR: Algorithms for detection and identification of fungi, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition" kitabında s. (17451761), ASM Pres, Washington D.C. 2007.
34. Fromtling RA, Rhodes JC, Dixon DM. Taxonomy, Classification, and Morphology of Fungi. In: Murray PR, Jorgensen JH, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Eighth.edition. Washington DC, American Society for Microbiology Press; 2003 p.1653-1658.
35. Tümbay E. *Candida* Türleri. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö editör. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara, Öncü Basımevi-Güneş Kitabevi; 1999 p.1081-1086.
36. John E, Edwards JR. *Candida* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition. Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2000 p.2656-2674.

37. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Fifth edition. Philadelphia. Lippincott Co; 2006 p.1151-1237.
38. Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology. Eleventh edition. USA, Mosby Inc.; 2002 p.711-797.
39. Koneman EW, Auren SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Wilm WC. Mycology. In: Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott 1997:983-1069.
40. Dixon DM, RA Fromtling. Morphology, taxonomy, and classification of the fungi. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995: 699-708. "
41. Smith LA, Fothergill AW, Sutton DA, Harris JL. Medically significant fungi. In: Mahon CR, Manuselis G eds. Textbook of Diagnostic Microbiology 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 70955.
42. Rodriguez-Todela JL, Martinez-Suarez JV. Improved medium for fluconazole susceptibility testing of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1994,38:45-8.
43. Baumgartner C, Freydiere A, Gille Y. Direct identification and recognition of yeasts species from clinical material by using Albicans
44. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):199-205.
45. İnci R. Mantarların Yapıları, Üreme Özellikleri ve Sınıflaması. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Öncü Basımevi-Güneş Kitabevi; 1999 p.1015-1024.
46. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonisation in the intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19;663-70.
47. Mitchell TG. Medical Mycology. In: Brooks GF, Butel JS, Morse SA, editors. Medical Microbiology. Twenty third edition. Singapore, McGraw-Hill Companies; 2004 p.623-659.
48. Morrison CJ, Hurst SF ve Reis E. Competitive binding inhibition enzyme-linked immunosorbent assay that uses the secreted aspartyl proteinase of *Candida albicans* as antigenic marker for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin. Diagn. Lab. Immunol, 2003;10:835-848.)

49. Saeki F, Ridge RJ, Finkelman MA, Ketchum PA, Rex JH. Application of a glucanspecific limulus ameobocyte lysate serum assay for diagnosis of invasive fungal infections. Abstr. J-84, p.386. Abstr. 41st ICAAC.
50. Topçu AW, Çerikçioğlu N. Candida Türleri. In:Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Matbaacılık; 2002 p.1797-1808.
51. Yücesoy M. Candida türlerinin virulans faktörleri ve konağa ait faktörler. Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg 1999;13:377-388.
52. Wilke TA, Çerikçioğlu N. Kandida Türleri. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2002; 1797-1809.
53. Ibáñez N, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, Diaz M, Marrugat J. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. Mycoses 2001; 44(1-2):47-53.
54. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. Ann Surg, 1990; 212:496-512.
55. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating Candida albicans mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. J Clin Microbiol 1999;37:1510-1517.
56. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. Candida colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. Canser, 1989; 64;64:2030-2034.
57. Odds FC. Candida and Candidosis. A review and bibliography. 2nd ed. London: BailliereTindall;1988.
58. Jarwis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis, 1995;20:1526-1530
59. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, Maraki P, Vrentzos G, Tselentis Y, Tsaparas N and Bodey G. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonisation of humans. Antimicrob Agents Chemother, 1993; 37: 51-53.
60. Petri M G, König J. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Intensive Care Med, 1997; 23:317-325.
61. Buchheidt D, Hummel M. Aspergillus polymerase chain reaction (PCR) diagnosis. Med Mycol 2005; 43 (Suppl):S139-S145.

62. Voss A, Hollis RJ. Investigation of the sequence of colonisation and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 975-80.
63. Peter GP, Carol AK, David A, Daniel KB, Thierry FC, John EE, Scott GF. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis. *CID* 2009;4.
64. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:435-447
65. Espinel-Ingroff A., F.Barchiesi, M.Cuenca-Esterella, M.A. Pfaller. Comparison of visual 24-hour and spectrophotometric 48-hour MICs to CLSI microdilution MICs of fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole for *Candida* spp: a collaborative study. *J.Clin. Microbiol.* 2005;43:4535-4540.
66. Gianotti L, Alexander JW. Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock*, 1993; 40: 250-257.
67. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
68. Davey K, Holmes AD, Johnson EM. Comparative evaluation of FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans*. *J.Clin. Microbiol.* 1998;36:926-930.
69. Ekenna O, Sherertz RJ, Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. *Am J Infect Control*, 1993; 21: 189-95.
70. Cole GT, Halawa A, Anaisse EJ. The role of gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory bedside. *Clin Infect. Dis.* 2000;22;73-88
71. Odds FC, Kibbler CC, Walker E et al. Carriage of *Candida* species and *C. albicans* biotypes in patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation for hematological disease. *J Clin Pathol* 1999;42:129-35
72. Wingard JR, Merz WG. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med*, 1991;325:1274-7.
73. Abi Said D, Anaisse EJ, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8

74. Barchiesi f, Caggiano G, Falconi DI, et al. Outbreak fungemia due to *Candida parapsilosis* in a pediatric oncology unit . *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 2004;49:269-71
75. Banerjee SN, Emori TG. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. *Am J Med*, 1991;91(suppl 3B):86-95.
76. Ramani R, Gromadzky S. Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3396-3398.
77. "Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA, Candidemia in allogeneic blood and bone marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-16."
78. Shin JH, Nolte FS. Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1454-1459.
79. Verweij PE, Meis J.F. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2000; 2:80.
80. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System 1980-1990. J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
81. Vazquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993;168:195-201.
82. Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994;60:107-13.
83. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara *in vitro* duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2000; 14: 71-8.
84. "Ener B, Sınırtaş M, ve ark. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Derg*, 1998; 12 (1): 85-88. "
85. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55(4): 293-301.
86. Harris AD, Castro J. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*: *Clin Infect Dis*, 1999;29:926-8.
87. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. *Candida* colonization, colonization index and invasive candidiasis in patients at a multidisciplinary intensive care unit, Sweden. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, April 1-4, 2006, Nice, France. Abstract Book, p: 1202.

88. Pappas, P. G., J. H. Rex, J. Lee, R. J. Hamill, R. A. Larsen, W. Powderly, C. A. Kauffman, N. Hyslop, J. E. Mangino, S. Chapman, H. W. Horowitz, J. E. Edwards, W. E. Dismukes, and the NIAID Mycoses Study Group. 2003. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalised adult and paediatric patients. *Clin. Infect. Dis.* 37:634–643.
89. Miranda LN, van der Heijden IM, Costa SF, et al. Candida colonisation as a source for candidemia. *J Hosp Infect* 2009; 72(1): 9-16.
90. Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, et al. Candida colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci* 2011;12(10): 7038-47.
91. Eggimann P, Francioli P, Bile J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27: 1066-1072.
92. Gudlaugsson O, Gillerpie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosokomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-7
93. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andremont A, French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 405-12.)
94. Richardson MD, Warnock Dw. Deep Candidosis. In: *Fungal Infection, Diagnosis and management.* 2nd Ed. Blackwell Science.1997:131
95. George D, Fortinie N. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Critical Care and Trauma* 2008;106:523-529.
96. Semelka RC, Shoenut JP. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1992; 2: 341-345.
97. Akalın, Halis. "Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi." *ANKEM Derg* 22.2 (2008): 270-4.
98. Yıldırım ŞT. Mantar İnfeksiyonlarında Laboratuvar Tanı. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (editörler). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Ankara, Güneş Kitabevi. 1999; p.1129-1144.
99. Larone DH. Yeasts and yeastlike organisms. In: *Medically Important Fungi*, 3rd ed. Washington, ASM Press 1995:61-90.
100. Vincent JL, Anaissie E. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*, 1998; 24: 206-216.

101. Velasco E, Byington R. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspect. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10: 542-49.
102. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002; 45: 141-5
103. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Garnes RP. National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27: 887-92
104. Patolia, Setu, et al. "Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization—A retrospective study." *British Journal of Medical Practitioners* 6.2 (2013).
105. Meunier F, Aoun M. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 1992; 14: 1205.
106. Perloth, Joshua, Choi, Bryan and Spellberg, Brad Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment, *Medical Mycology*, 2007; 45: 4, 321-346.
107. Merz WG, Roberts GD. Algorithms for Detection and Identification of Fungi. In: Murray PR, Jorgensen JH, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Eighth edition. Washington DC, American Society for Microbiology Press; 2003 p.1668-1685.
108. Silke Schelenz Management of candidiasis in the intensive care unit *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008 61(Supplement 1):i31-i34.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | KANDİDAYA BAĞLI DOLAŞIM SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ ORTAYA ÇIKIŞINDA RISK FAKTÖRLERİ VE KANALİZASYONUN ROLÜ |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi |
| | AÇIK ADRESİ: | Belgrat kapı yolu no:1 Zeytinburnu / İstanbul |
| | TELEFON | 0212 664 17 00 |
| | FAKS | 0212 547 22 33 |
| | E-POSTA | |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | DR. HESNA TAK | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | GÖĞÜS HASTALIKLARI | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | Yok | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | Yok | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 4 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | Gözlemsel ilaç çalışması | <input type="checkbox"/> | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| | Diğer; AÇIK ETİKETLİ | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Esin TUNCA Y
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | KANDIDAYA BAĞLI DOLAŞIM SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ ORTAYA ÇIKIŞINDA RISK FAKTÖRLERİ VE KANALİZASYONUN ROLÜ |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--------------------------------|---|--------------------------|-------------------|--|--|------------------------------------|
| | | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 04.08.2016 | 2864 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ILAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2016/36 | Tarih: 11.10.2016 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | | | | |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Doç. Dr. Esin TUNCAY |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|---|---------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| | | | E | K | E | H | E | H | |
| Doç. Dr. Esin TUNCAY Başkan | Göğüs Hastalıkları | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Gülfidan ARAS Başkan Yardımcısı | Göğüs Hastalıkları | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Halide Nur ÜRER Üye | Patoloji | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN | Farmakoloji | İ.Ü. Eczacılık Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Uz. Dr. Emine DUMAN ALTUNKAYNAK Üye | Biyokimya | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Uz. Dr. Hülya BEYZADEOĞLU Üye | Halk Sağlığı Uzmanı | Emekli | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Ecz. Handan ALTIN Üye | Eczacı | Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Av. Hakkı Kuran OKAY Üye | Avukat | Serbest | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Esin TUNCAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | KANDİDAYA BAĞLI DOLAŞIM SİSTEMİ ENFEKSİYONLARININ ORTAYA ÇIKIŞINDA RISK FAKTÖRLERİ VE KANALİZASYONUN ROLÜ |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|
| Sabri BULUT Üye | Biomedikal Mühendisi | Serbest | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Recep Ali AKAR | Sağlık Mensubu Olmayan Üye | Memur | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Şaduman ÖZMAY | İdari ve mali hizmetler müdür yardımcısı | Yedikule Göğüs Hastahkları ve Göğüs Cer. E.A.H. | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Esin/TUNCAY
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2: EPK Kararı

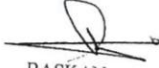
İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ EĞİTİM PLANLAMA VE KOORDİNASYON KURULU TOPLANTI TUTANAĞI

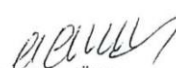
Toplantı Tarihi : 31/03/2016
Başkan : Prof.Dr.Özgür YİĞİT
Üyeler : Doç.Dr.Veyssel ERDEN-Doç.Dr.Acar AREN-Doç.Dr. Yusuf ÖZTÜRKMEN-
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

KARAR

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Asistanı Dr.Hesna TAK'ın gerçekleştirmeyi düşündüğü "Kandidaya bağlı dolaşım sistemi enfeksiyonlarının ortaya çıkışında risk faktörleri ve kolonizasyonun rolü" isimli çalışma kullanılacak 300 hastanın her biri için en az 5 bölgeden yapılacak toplam 1500 adet mantar kültürü ve 300 adet kan kültürü ile 100 adet mantar identifikasyon(API 20C AUX) kit giderlerinin (7.785,55TL+KDV) döner sermaye bütçesinden karşılanması talebi incelenmiştir.

Adı geçenin yapacağı çalışma nedeniyle gerekli olan çalışma giderlerinin hastanemiz tarafından karşılanması yapılacak işlemlerin HBYS(Probel) sisteminde bulunan eğitim modülüne işlenerek SGK'ya fatura edilmemesi, projenin gelişim aşamaları ve proje tamamlandığında Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'na bilgi verilmesi, eğer çalışma tamamlanmaz ise proje sorumlularının verilen destek için sorumlu tutulmasına ve desteğin taraflarca karşılanmasına Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu kararı ile uygun görülmüştür.

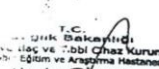

BAŞKAN
Prof.Dr.Özgür YİĞİT
Hastane Yöneticisi/Başhekim


ÜYE
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İç Hast. Kln. Eğ. Gör.

ÜYE
Doç.Dr.Acar AREN
Gen.Cer. Kln. Eğ. Gör.

ÜYE
Doç.Dr.Veyssel ERDEN
An.ve Rea. Kln. Eğ.Gör.

ÜYE
Doç.Dr. Yusuf ÖZTÜRKMEN
Ort.ve Trv. Kln. Eğ. Gör.


T.C.
Sağlık Bakanlığı
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastaneleri
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hasim ÖMEN
Eğitim ve Araştırma Hastanesi EĞİTİM KURULU SEKRETERYASI