

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

**HASTANEDE YATAN HASTALARDA KANDİDEMİ,  
RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ARZU ÇİFTÇİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. ESİN ŞENOL**

**ANKARA**  
**EKİM 2011**

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

**HASTANEDE YATAN HASTALARDA KANDİDEMİ,  
RİSK FAKTÖRLERİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ARZU ÇİFTÇİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. ESİN ŞENOL**

**ANKARA**  
**EKİM 2011**

## TEŞEKKÜR

Başta anabilim dalı baŐkanımız sayın Prof. Dr. Esin ŞENOL olmak üzere mesleki eğitim ve hayata dair kendilerinin pek çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili hocalarım Prof. Dr. Fatma ULUTAN, Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ, Prof. Dr. Dilek ARMAN, Prof. Dr. Kenan HIZEL, Doç. Dr. Murat DİZBAY, Öğr. Gör. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN'a teşekkür ederim.

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Esin ŞENOL'a, ilgi ve emeklerini esirgemeyen Tıbbı Mikrobiyoloji anabilim dalı hocası sayın Doç. Dr. AyŐe KALKANCI'ya teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalı AraÇ. Gör. Dr. Emine Avcı'ya yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve niŐanlıma minnettarım.

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO VE ŞEKİLLER.....	iv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HASTANE ENFEKSİYONLARI.....	3
2.1.1. Tanımları.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri .....	6
2.1.4. Hastane Kaynaklı Kan Dolaşım Sistemi Enfeksiyonları.....	6
2.1.4.1. Tanımlar.....	7
2.1.4.2. Etkenler.....	8
2.1.4.3. Risk Faktörleri.....	8
2.1.5. Fungal Hastane Enfeksiyonları .....	9
2.1.5.1. Risk Faktörleri.....	10
2.1.5.2. Etkenler.....	11
2.2. GENEL <i>CANDIDA</i> ENFEKSİYONLARI.....	12
2.2.1. <i>Candida</i> Türleri .....	12
2.2.2. <i>Candida</i> Epidemiyolojisi.....	14
2.3. <i>CANDIDA</i> ENFEKSİYONLARI.....	15

<b>2.3.1. İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonları.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.1.1. Tanımlar.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.1.2. Patogenez .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.1.3 İnvaziv <i>Candida</i> Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.1.4. Akut İnvaziv Kandidiyaz.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1.5. Kronik İnvaziv Kandidiyaz.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.1.6. Kandidemi.....</b>	<b>23</b>
<b>2.3.1.6.1. Epidemiyoloji ve Tür Dağılımı.....</b>	<b>23</b>
<b>2.3.1.6.2. Risk faktörleri.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3.1.6.3. Patogenez.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3.1.6.4. Klinik.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3.1.6.5. Tanı.....</b>	<b>32</b>
<b>2.3.1.6.6. Antifungal İlaçlar ve Direnç.....</b>	<b>34</b>
<b>2.3.1.6.7. <i>Candida</i> Türlerinin Tanımlaması ve Antifungal</b>	
<b>Duyarlılık.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.1.6.8. Tedavisi.....</b>	<b>38</b>
<b>2.3.1.6.9. Profilaksi.....</b>	<b>40</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>42</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>68</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>82</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>85</b>

<b>8. ÖZET.....</b>	<b>129</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>132</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>136</b>
<b>EK-1 Kandidemili Olguların Takip Formu .....</b>	<b>136</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>141</b>

## TABLO ve ŞEKİLLER

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfano:</u></b>
<b>Tablo 1.</b> İnvaziv kandidiyaz için risk faktörleri.....	19
<b>Tablo 2.</b> Kan kültüründen izole edilen <i>Candida</i> türlerinin sıklığı.....	25
<b>Tablo 3.</b> Hastanede yatan hastalarda kandidemi için risk faktörleri.....	27
<b>Tablo 4.</b> <i>Albicans</i> dışı <i>Candida</i> türleri ve risk faktörleri.....	28
<b>Tablo 5.</b> <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları.....	38
<b>Tablo 6.</b> Kandidemili hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	51
<b>Tablo 7.</b> <i>C.albicans</i> ve <i>albicans</i> dışı <i>Candida</i> hastalarının demografik verileri.....	53
<b>Tablo 8.</b> Kandidemili hastaların Risk Faktörleri.....	54
<b>Tablo 9.</b> <i>C.albicans</i> ve <i>albicans</i> dışı <i>Candida</i> ile kandidemi gelişen hastaların altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri.....	55
<b>Tablo 10.</b> Kandidemi tanısı öncesi enfeksiyonlar.....	58
<b>Tablo 11.</b> Kan kültüründen izole edilen <i>Candida</i> türleri.....	59
<b>Tablo 12.</b> <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları.....	61

**Tablo 13.** Kandidemi için kullanılan antifungal ilaçlar ve ortalama kullanım süreleri.....63

**Tablo 14.** Mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki.....64

**Tablo 15.** Multivariate Cox Regresyon analizi ile mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki.....66

**Tablo 16.** *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım ilişkisi.....67

**Şekil**

**Sayfa No:**

**Şekil 1.** İnvaziv kandidiyaz patogenezi.....18

**Şekil 2.** Kandidemi patogenezi.....30



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnvaziv *Candida* enfeksiyonları, özellikle hasta gruplarında artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta gruplarında çok sayıda risk faktörleri tanımlanmıştır. Antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon, malignite, kemoterapi, nütropeni, büyük cerrahi girişim, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, kortikosteroid kullanımı, kandidüri, kolonizasyon en sık karşılaşılan risk faktörlerindedir.

Kandidemiler invaziv *Candida* enfeksiyonlarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri arasında *Candida* türleri dördüncü sırada yer almaktadır. *Candida albicans* en sık görülen kandidemi etkenidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemi etkeni olarak *albicans* dışı *Candida* türlerinin sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışın yaygın antifungal profilaksi kullanımı ve intravenöz kateter uygulamaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. *Albicans* dışı *candida* türlerinin önemi, *Candida* tedavisinde sık kullanılan antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık veya direnç gösterebilmeleri ve bazı türler için daha yüksek mortalite oranlarının olmasıdır.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonları ve kandideminin erken ve etkin tedavisi morbiditeyi ve mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerdir. Bu nedenle merkezlerin invaziv *Candida* enfeksiyonu prevalansı yüksek olan gruplara profilaksi ya da preemtif tedavi yaklaşımı stratejilerini belirlemesi önerilmektedir.

Bu çalışmada merkezimizde laboratuvara dayalı, prospektif bir gözlemsel çalışma ile 1 Temmuz 2009-30 Haziran 2010 tarihleri arasında hastanede yatan hastalarda kandidemi sıklığı, kandidemi ile ilişkili risk faktörleri, kandidemi epidemiyolojisi, kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının dağılımı ve tedavide kullanılan ajanlara duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçların merkezimizde profilaksi ve preemtif tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. HASTANE İNFEKSİYONLARI**

#### **2.1.1. Tanımları**

Hastane enfeksiyonları genel olarak nozokomiyal enfeksiyonlarla eş anlamlı kullanılmaktadır. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) tarafından hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak kabul edilmektedir. Genellikle hastalar hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir. Lejyonella veya suçiçeği gibi inkübasyon süresi uzun olan enfeksiyonlar için bu zaman çerçevesi uygun şekilde düzenlenir (1).

#### **2.1.2. Epidemiyolojisi**

Hastane enfeksiyonları ilk tanımlandığı 19.asırdan bu yana ve günümüzde alınan tüm kontrol önlemlerine karşın önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastanede yatarak tedavi gören hastaların %5-10'unda hastane enfeksiyonu görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranların %25'e kadar çıktığı bildirilmiştir (2, 3). Ülkemizde yapılmış çeşitli merkezlerdeki çalışmalarda hastane enfeksiyon hızları %1.4-10.1 arasında saptanmıştır (4, 5, 6).

Hastane enfeksiyonlarının morbidite, mortalite ve tedavi maliyetin artırdığının fark edilmesi, enfeksiyon kontrol stratejilerinin gelişmesini sağlamıştır. Belli bir amaca yönelik olarak veri toplanması, toplanan verilerin bir araya getirilerek

yorumlanması ve sonuçların ilgililere bildirilmesinden oluşan dinamik bir süreç olan sörveyans, hastane enfeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturmaktadır (7). “Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC)” projesi sonucunda etkin enfeksiyon kontrol programları yürütölen hastanelerde hastane enfeksiyon hızlarında önemli oranda azalma sağlandığı, sörveyansın enfeksiyon kontrol programlarının önemli bir bileşeni olduğu bildirilmiştir (8). Hastane enfeksiyonları sörveyansında kullanılan tanımlar CDC'nin hastane enfeksiyonu tanımlarıdır (9, 10).

Hastane enfeksiyonları merkezden merkeze ve zaman içinde sürekli değişen, dinamik süreçlerdir (11). ABD'nde genel olarak hastaneye yatan hastaların %5'inde nozokomiyal enfeksiyon gelişmektedir. Bunların %39'u üriner sistem enfeksiyonu, %18'i pnömoni, %17'si cerrahi yara enfeksiyonu ve %7'si kan dolaşımı enfeksiyonu (bakteriyemi)'dur (12). Avrupa ölkelerinde nozokomiyal enfeksiyon prevelansı %3.5-14.8 arasında (13) iken ölkemizde 22 farklı hastanedeki 56 yoğun bakım ünitesini kapsayan 1 günlük nokta prevelans çalışmasında, nozokomiyal enfeksiyon prevelansı %48.7 bulunmuştur. Bunların %28.0'i pnömoni, %23.3'ü bakteriyemi, %15.7'si üriner sistem enfeksiyonudur (14).

Hastane enfeksiyonlarının %20-25'i yoğun bakım ünitelerinde gelişmektedir (15). Ölkemizden Willke ve ark.'nın (16) yaptıkları bir çalışmada hastane enfeksiyon oranı %4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastane enfeksiyonlarının %30-64.6 oranında yoğun bakım ünitelerinde geliştiğini rapor edilmiştir. Benzer şekilde Özçetin ve ark.'nın (17) çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada hastane enfeksiyon oranları en yüksek yoğun bakım ünitelerinde (%24.7) saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyon tipi sırası ile pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu ve cerrahi alan enfeksiyonlarıdır (15). Yoğun bakım ünitesi dışındaki servislerde en sık enfeksiyon tipi sırası ile üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonudur (18,19). “European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC)” çalışması sonuçlarına göre pnömoni %46.9 sıklıkla ilk sırayı alırken, üriner sistem enfeksiyonları %17.6 ve kan dolaşımı enfeksiyonları %12 oranında bulunmuştur (20). “National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)” yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada hastane enfeksiyonlarının %31’inin pnömoni, %23’ünün üriner sistem enfeksiyonu ve %14’ünün kan dolaşımı enfeksiyonu olduğunu bildirmiştir (21). Ülkemizde yapılan 133 yoğun bakım ünitesinin katıldığı çok-merkezli bir çalışmada pnömoni %45.5, kan dolaşımı enfeksiyonu %25.7 ve üriner sistem enfeksiyonu %17.9 oranında bulunmuştur (22).

Erişkin ve çocuk yaş grubu arasında hastane enfeksiyonları tipleri arasında fark bulunmaktadır. Erişkin çalışmalarında üriner sistem enfeksiyonlar daha sık rapor edilirken, çocuk çalışmalarında kan dolaşımı enfeksiyonları daha sık bildirilmiştir (23). Avrupa’da çok merkezli, prospektif çocuklarda yapılmış çalışmada hastane enfeksiyonları arasında kan dolaşımı enfeksiyonu (bakteriyemi) en sık (%70.1) görülürken, üriner sistem enfeksiyonu (%7) düşük oranlarda bulunmuştur (24). Ülkemizde Özçetin ve ark.’nın çocuklarda yaptığı çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonu %50, üriner sistem enfeksiyonu %41.7 olarak rapor edilmiştir (17).

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

Nozokomiyal enfeksiyonlar tıp alanındaki teknolojik gelişmelerle doğrudan veya dolaylı olarak bağlantılıdır. Cerrahi girişimler, mekanik ventilasyon, intravasküler ve üriner kateter uygulamaları, kan ve kan ürünleri transfüzyonları ciddi nozokomiyal enfeksiyon gelişiminden sorumludur. Prematüre yenidoğan, nötropenik ve immünyetmezlikli hastalar ile geniş yarıklı hastaların uzun süre hastanelerde yaşatılması ciddi nozokomiyal enfeksiyon olasılığını artırmaktadır (12).

Hastane enfeksiyonlarının görülme oranını artıran çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Yoğun bakım üniteleri birçok hastanede %10'luk bir yatak kapasitesine sahip olmasına karşın, hastane ortamında gelişen enfeksiyonların en az %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (25). Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranları ve riski diğer bölümlere göre 5-10 kat daha fazladır (25, 26).

Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve önceden antibiyotik kullanımı bir başka önemli risk faktörüdür. Bunun nedeni hastanenin diğer servislerine göre kronik hastalığı ve ciddi fizyolojik sorunları olan hastaların takip edilmesi, uygulanan çok sayıda kateter ve invaziv girişimler ve buralarda mikroorganizmaların kolonizasyonu ve girişi, çoğul dirençli bakterilerin yoğun bakım ünitelerinde daha sık izole edilmeye başlamasıdır (27).

### **2.1.4. Hastane Kaynaklı Kan Dolaşım Sistemi Enfeksiyonları**

Kan dolaşımı enfeksiyonu hastane enfeksiyonları arasında mortalitesi en yüksek olan ve invaziv girişimlere paralel olarak sıklığında artış saptanan

enfeksiyonlardır. Yapılan çalışmalara göre kaba ölüm oranı %12-80 arasında değişmekte olup, ortalama %35 olarak verilmektedir. Enfeksiyona atfedilen ölüm oranı ise %27 olarak bildirilmektedir (28, 29).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonları hastane enfeksiyonlarının oranı %13.4-26'sını oluşturduğu bildirilmiştir (16, 30). Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise kan dolaşımı enfeksiyon oranları, tüm hastane enfeksiyonlarının %10-23'ünü oluşturmaktadır (28).

Yoğun bakım üniteleri kan dolaşımı sistemi enfeksiyonlarının sık görüldüğü yerlerdir. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonları %15-33 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ülkemizde beş üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada, hastane enfeksiyonları arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarının (bakteriyemi) sıklığının her merkezde farklı olduğu görülmüştür (31). Yoğun bakım üniteleri dışındaki servislerde kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıklığı, servislerde yatan hastaların altta yatan hastalıkları ve uygulanan invaziv girişimlere göre değişmektedir. Onkoloji, hematoloji, nefroloji ve nöroloji servisleri, yoğun bakım ünitelerinden sonra en sık kan dolaşımı enfeksiyonlarının görüldüğü yerler olarak bildirilmektedir (16, 28).

#### **2.1.4.1.Tanımlar**

. **Primer kan dolaşımı enfeksiyonu:** Pozitif kan kültürü elde edildiği zaman, aynı bakterinin üretildiği başka bir anatomik odağın bulunmaması durumu primer bakteriyemi olarak tanımlanır. İntravenöz veya intraarteriyel katetere bağlı gelişen bakteriyemiler de genellikle primer bakteriyemi olarak değerlendirilir (28, 29, 32).

**Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu:** Vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon odağından kaynaklanan bakteriyemi olarak tanımlanmıştır (28, 29, 32).

**Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu:** Hastanın, hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültüründe klinik olarak önemli kan kültür pozitifliğinin olmasıdır. Bu fungemiler için de geçerlidir (28, 29, 32).

#### **2.1.4.2.Etkenler**

Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında 1980 öncesinde en yaygın görülen mikroorganizma gram negatif aerob bakteriler iken sonraki yıllarda gram pozitif aeroblar ve *Candida* türleri giderek artış göstermiştir (33). CDC raporuna göre hastane kaynaklı kan dolaşımı sistemi enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken koagülaz negatif stafilokoklardır (34). Sık kullanılan damar içi kateter nedeniyle bu mikroorganizma önde gelen enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır (35).

Birçok çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonlarının %50-60'ını gram pozitif bakteriler, %30-40'ını ise gram negatif bakteriler oluşturmaktadır. Türlerine göre sıklık sırası ile; koagülaz negatif stafilokok %25-31, *Staphylococcus aureus* %15-17.5, *Enterococcus* spp. %4.9-11, *Escherichia coli* %5.7-7.9, *Candida* spp. %5.8-7.6 oranında bildirilmektedir (29, 36, 37).

#### **2.1.4.3. Risk Faktörleri**

Küçük ve büyük yaş grubu, altta yatan hastalıkların sayısı ve ciddiyeti, malnütrisyon, yanık gibi çeşitli nedenlerle deri bütünlüğünün kaybı, özellikle nötropeni immun sistemin zayıfladığı durumlar gibi konak faktörleri hastane



kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları açısından risk teşkil etmektedir. Yapılan araştırmalarda ABD’nde her yıl yaklaşık 20 milyondan fazla hastanın gerek tanı gerekse tedavi amaçlı vasküler katetere maruz kaldığı tahmin edilmekte olup, uygulanan kateterin kendisi tek başına önemli bir risk oluşturmaktadır (38, 39).

Nozokomiyal bakteriyemi gelişmesi için risk faktörleri dört başlıkta değerlendirilebilir. Bunlar **konağa ait faktörler**; ileri yaş, daha önceki mevcut hastalıkları, altta yatan hastalıklar, hastalığın şiddeti, beslenme bozukluğu, **mikrobiyal faktörler**; mikroorganizmanın tipi ve virulansı, bakteri miktarı, konak kolonizasyonu, antimikrobiyal dirençlilik, **tedaviye ait ve ekzojen faktörler**; hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, invazif işlemler, yabancı cisim konulması, primer enfeksiyon için uygun olmayan tedavi, **çevresel faktörler**; yoğun bakım ünitesinde yatış, hemşire hasta oranı gibi nozokomiyal bakteriyemi için belirtilen genel risk faktörleridir (28, 40).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık enfeksiyon kaynağını damar içi kateterler, daha az sıklıkla da deri ve yumuşak doku, intraabdominal enfeksiyonlar, pnömoni, genitoüriner sistem, kemik ve eklem, nadiren de diğer odaklar oluşturmaktadır (29, 36, 41).

### **2.1.5. Fungal Hastane Enfeksiyonları**

Fungal hastane enfeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (42). Son 20 yılda fungal enfeksiyonların insidansı belirgin şekilde artmıştır. ABD’de 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırma hastanesinde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *Candida* türleri sekizinci sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını

kapsayan benzer araştırmalarda dördüncü sıraya yükselmiştir (43). ABD’de Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Surveyansı (NNIS) hastanelerinin verileri, 1989 yılında 1980 yılına göre kandidemiye bağlı fungemilerin büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde %219 arttığını göstermiştir (44). En büyük artış yanık, travma, kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde ve genel cerrahi hastalarında olmuştur.

Hastane enfeksiyonu etkeni mantar enfeksiyonlarının 1980’li yıllarda başlayan belirgin artış eğilimi, sonraki yıllarda da devam etmiştir (45). Bu artışın nedeni mantar enfeksiyonları için tanımlanmış risk faktörleri; geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların kullanımı, invaziv kateter kullanımının artması, sitotoksik kemoterapilerin yaygın kullanımı, immün sistemi baskılayan tedavi rejimlerinin daha sık uygulanması, ileri cerrahi prosedürlerin çeşitliliği ve sıklığının artması ile ilişkilendirilmiştir (46, 47).

Wey ve arkadaşları *Candida* türleriyle gelişen nozokomiyal fungeminin hastanede kalış süresini ortalama 30 gün uzattığı ve tek başına %38 mortaliteye neden olduğunu göstermiştir (48).

#### **2.1.5.1. Risk Faktörleri**

Fungal enfeksiyonların savunma faktörleri azalmış konak, çevresel koşullar, çeşitli faktörlere bağlı oluşan seçici baskılar ve etkenler arasındaki dinamik bir etkileşim sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (49).

Fungal hastane enfeksiyonları için tanımlanmış risk faktörleri, kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı ve süresi, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, kortikosteroid alımı, kemoterapi, hematolojik veya solid organ maligniteleri,

önceden var olan kandida kolonizasyonları, total parenteral nütrisyon, nötropeni, cerrahi operasyon, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz, malnütrisyon, yanık olarak belirtilmiştir (50).

### **2.1.5.2. Etkenler**

Fungal hastane enfeksiyonları etkenleri arasında *Candida* türleri önemli bir yer tutmakta ve insidansı giderek artmaktadır (37). Bazı çalışmalarda tüm fungal hastane enfeksiyonlarının, %72.1-78.3'ünü *Candida* türleri tarafından oluşturulduğu bildirilmiş ve 1980'de %6 olan *Candida* enfeksiyonları oranının 1990'da %10.4'e yükseldiği saptanmıştır (42, 51).

Pfaller ve ark.'nın (52) yaptıkları çalışmada, hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarından *Candida* türlerinin %8-10 oranında sorumlu olduğu ve 1000 başvuru başına 0.5-10 enfeksiyon oranında görüldüğü saptanırken, ülkemizde Bakır ve ark.'nın (53) hastane verilerine göre %20 ve 10 000 başvuruda 11.1 bulunmuştur.

Fungusların özellikle *Candida* türlerinin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir. Mikroorganizmaların kana geçtiği tablolarda ve kardiyovasküler sistem enfeksiyonlarında *Candida* türleri dördüncü sırayı alırken, pnömonilerde üçüncü, üriner sistem enfeksiyonlarında ise ikinci sıraya yerleşmektedir (54).

Puzniak ve ark.'nın (55) yaptığı çalışmada *C. albicans*'ın, enfeksiyonların %60-70'inden sorumlu olarak en sık görülen *Candida* türü olduğunu ancak son yayınlarda *albicans* dışı türlere ait enfeksiyon oranlarının arttığını belirtmiştir.

İnvaziv ve yaygın *Candida* enfeksiyonlarının en sık nedeni hala *C. albicans* olarak bildirilmekle birlikte, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* türlerinin yol açtığı kandidemilerde artış izlenmektedir (56, 57).

Hayatı tehdit eden invaziv fungal enfeksiyonların çoğunda etken *Candida* (%70-90) ve *Aspergillus* (%10-21) türleri olmasına karşın, son yıllarda epidemiyolojik verilerde *Aspergillus* türlerine, *albicans* dışı *Candida* türlerine ve önceden nadir görülen fırsatçı enfeksiyon etkenlerine doğru bir kayış izlenmiştir (49, 58, 59, 60). Bu etkenler arasında farklı *Zygomycetes* türleri, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Penicillium marneffeii*, *Trichosporon* türleri ve *Malassezia furfur* yer almaktadır (49, 61, 62).

## **2.2. GENEL CANDİDA ENFEKSİYONLARI**

### **2.2.1. Candida Türleri**

Kandidalar 3-5 µm çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak (blastosporla) çoğalan maya şeklindeki mantarlardır. Deri, mukoza ve gastrointestinal sistemin normal florasında bulunurlar. Aerob koşullarda, zenginleştirilmiş olsun ya da olmasın besiyerlerinde, 2-8 arasında değişen pH ve 20-40°C arasındaki ısılarda ürerler (63). Türlerinin çoğu yalancı hif oluşturur. *C. albicans*, *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis*'in bazı kökenleri çimlenme borusu (germ tüp) ve gerçek hif oluşturma özelliğine sahiptir (64, 65).

Kandidaların 150'den fazla türü bilinmekte olup bunların bir kısmı insanlar için patojendir. Bunların en bilinenleri *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C.*

*krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis*'tir (66).

*Candida* türlerinin insanlardaki enfeksiyonları genellikle endojen kökenlidir. İnsan vücudunda gastrointestinal sistem, orofarenks, vajen ve deri olmak üzere çeşitli bölgelerden *Candida* türleri izole edilebilir. Bu izolatların başında *Candida albicans* türü gelmektedir (63). Son zamanlarda “*albicans* dışı *Candida*” türleri giderek artmaktadır. Bu artışın, antifungal profilaksi yaklaşımının yaygınlaşması ve intravenöz kateterlerin daha sık kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (67). Ekzojen bulaş *Candida* türlerinde de önemli bir yol olarak artan sıklıkta rol oynamaktadır. Ekzojen kaynak olarak sağlık personelinin elleri, kontamine biyolojik maddeler, sıvılar, hastane ortamında bulunan araç ve gereçler, hastane havası ve suyu sorumlu tutulmaktadır (62, 68, 69). *Candida* türlerinin bazılarında azol direncinin görülmesi tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır. Bu yüzden enfeksiyona neden olan *Candida* türünün belirlenmesi önemlidir (55). İnsanlarda patojen olan bazı *Candida* türleri aşağıda özetlenmiştir.

***Candida albicans***: Maya-hif dönüşümü göstermesi ve bazı hidrofilik enzimleri üretmesi nedeniyle virulansı en yüksek türdür (64, 65).

***Candida dubliniensis***: *C.albicans*'a filogenetik açıdan benzemektedir. İn vitro ve in vivo koşullarda flukonazole karşı hızla direnç geliştirmesi nedeni ile tanımlanması önemlidir (64, 65).

***Candida glabrata***: Ağız boşluğundan en fazla izole edilen türdür. Flukonazole karşı direnç eğilimi nedeniyle kandida enfeksiyonlarında artan sıklıkta rol oynamaktadır (64, 65).

***Candida krusei***: Fırsatçı patojen olarak önemi artmakta ve flukonazole karşı doğal direnç göstermesi bu önemi daha da artırmaktadır (63).

***Candida tropicalis***: *C.albicans*'dan sonra en sık karşılaşılan fırsatçı patojen türdür. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görevli personelin elindeki kontaminasyon ile ilişkili fungemi olguları bildirilmiştir (64, 65).

***Candida parapsilosis***: Doğada yaygın olarak bulunmakla birlikte tırnak altı bölgelerde normal insan florasında yer alır. Kateter uçlarında biyofilm oluşturması ve yüksek konsantrasyonda glukoz çözeltilerde bulunması önemlidir (64, 65).

***Candida guilliermondii***: Damar içi madde bağımlılarında endokardit etkeni, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde heparin solüsyonlarından kaynaklı nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (64, 65).

***Candida lusitanae***: Amfoterisin B'ye karşı karşı doğal dirençli köklerin izolasyonu önemini artırmıştır (63).

***Candida kefyr***: Prevalansı diğer kandida türlerine göre daha düşüktür (64, 65).

### **2.2.2. *Candida* Epidemiyolojisi**

Hastane enfeksiyon nedeni olan mikroorganizmalar arasında mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı son 2 dekatta artmıştır (45). Fungemiler 1980'de %5,4 oranında iken 1990'da %9,9'a çıkmıştır. Fungemili olgularda diğer patojenlerin yol açtığı bakteriyemili olgulara göre ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır (51).

NNIS veri tabanının kapsadığı hastanelerde *Candida* türlerinin nozokomiyal patojenler arasında altıncı, kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri arasında dördüncü sırayı aldığı bildirilmiştir (37, 42).

### **2.3. CANDIDA ENFEKSİYONLARI**

Tüm invaziv mantar enfeksiyonlarının %70-90'ı *Candida* türlerine bağlı olarak gelişmektedir (70). *Candida* türleri, mukokutanöz ve invaziv lokal enfeksiyonlardan, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan invaziv *Candida* enfeksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara yol açarlar. İnvaziv kandidiyaz ise akut invaziv kandidiyaz, kronik invaziv kandidiyaz ve kandidemi olmak üzere 3 başlık altında sınıflandırılmaktadır (67, 71).

#### **2.3.1. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları**

Son yıllarda invaziv *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır (72). Kandidemi de içeren invaziv *Candida* enfeksiyonları, gelişmiş ülkelerde görülen invaziv fungal enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer almakta olup %47'ye varan atfedilen mortaliteye sahiptir (67).

Başta AIDS, solid organ veya kök hücre nakil yapılanlar, hematolojik kanseri olanlar veya başka nedenlerle kemoterapi alanlar olmak üzere bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Candida*'ya bağlı invaziv fungal enfeksiyonların görülme sıklığı dramatik bir şekilde artmıştır. Bu enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite ile seyretmektedirler. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının mortalite oranı erişkinlerde %15-25, yenidoğan ve çocuklarda ise %10-15 olarak bildirilmektedir (73, 74).

1990'lı yılların başında Avrupa ülkelerinin katıldığı bir çalışmada, 1417 yoğun bakım ünitesinde saptanmış olan nozokomiyal enfeksiyonların %17'sinin invaziv kandidiyaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20, 75). O zamandan bu yana kaydedilen gelişmelere karşın dissemine *Candida* enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerindeki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Literatürde invaziv *Candida* enfeksiyonları ile ilişkili kaba mortalite oranları %30 ile %57 oranında bildirilmektedir (76).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının maliyeti de son derece yüksektir. ABD'de erişkin hastalarda her invaziv *Candida* enfeksiyonununun 40 000 Amerikan doları ek maliyete neden olduğu ve hastanede kalış süresini ortalama 30 gün uzattığı saptanmıştır (67).

### **2.3.1.1. Tanımlar**

**İnvaziv kandidiyaz:** Kandideminin yanı sıra histolojik olarak veya kültür ile *Candida*'nın endokard, beyin, göz ve diğer iç organlarda invazyonunun gösterilmesini tanımlamaktadır. İnvaziv kandidiyaz zaman zaman kandidemi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (77).

Bağışıklık sistemi baskılanmamış kritik hastalarda kesin tanımlamalar olmamakla birlikte invaziv kandidiyaz, kandidemi ve sistemik (dissemine) kandidiyaz gibi yakın fakat farklı iki klinik tabloyu tanımlamaktadır (77). İnvaziv kandidiyaz, kandidemi ve dissemine kandidiyaz ile birlikte endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarını da kapsamaktadır. Özofagus ve orofarenks kandidiyazı ise invaziv kandidiyaz kapsamı içine girmemektedir (67).

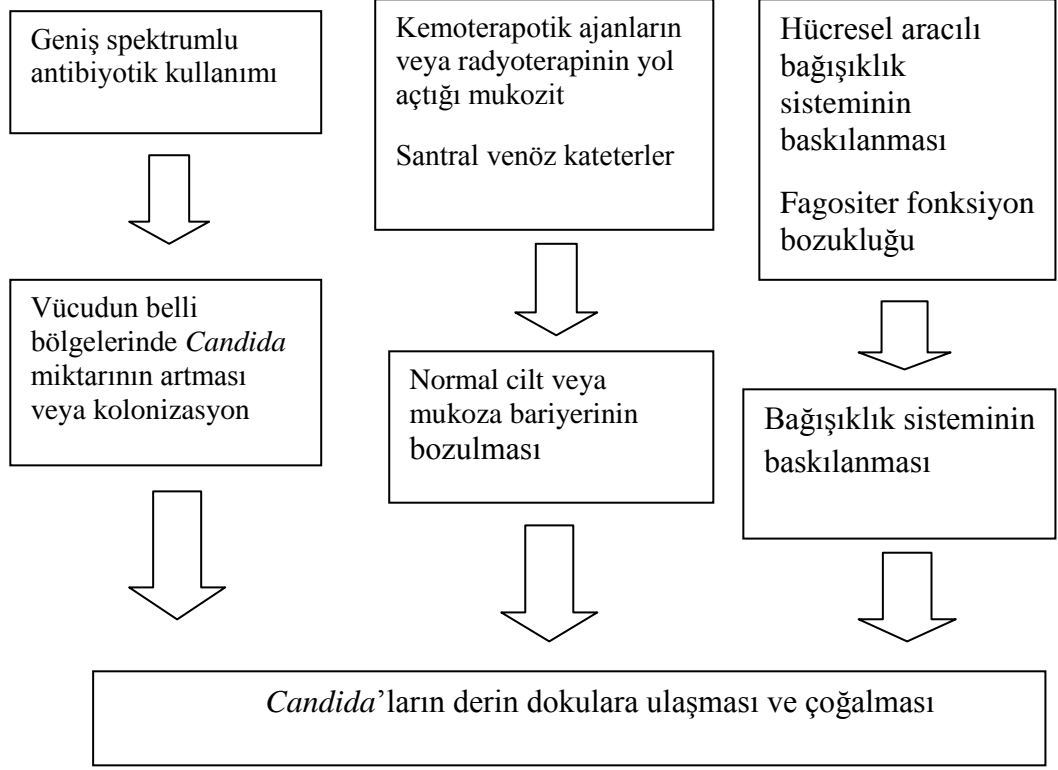


### 2.3.1.2. Patogenez

Sistemik kandidiyaz genellikle hastaneye yatırılmış olan ve kemoterapi alan kanser hastalarında ya da geniş spektrumlu antibiyotik alan yoğun bakım ünitesi hastalarında sıklıkla oluşan konak defansındaki yetersizliğin sonucunda gelişmektedir (78).

İnvaziv kandidiyaz gelişiminde üç aşama bulunmaktadır. Birinci aşama, vücudun belli bölgelerinde *Candida* miktarının artması veya kolonizasyonudur. Bu genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması sonucu ortaya çıkmaktadır. İkinci aşama normal cilt veya mukoza bariyerlerinin bozulmasıdır. Daha çok kemoterapotik ajanların veya radyoterapinin yol açtığı mukozit ve santral venöz kateterler nedeniyle olmaktadır. Üçüncü aşama ise bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır. Hücrel bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda invaziv kandida enfeksiyonları daha nadir görülürken nötropenide olduğu gibi bağışıklık sisteminin fagositer fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda *Candida*'lar derin dokulara ulaşır ve burada çoğalırlar (67). İnvaziv kandidiyaz patogenezi şekil 1'de gösterilmektedir.

### Şekil 1. İnvaziv kandidiyaz patogenezi



#### 2.3.1.3 İnvaziv *Candida* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının mortalitesi yüksek olduğundan mortaliteye etkili risk faktörlerinin tanımlanması ve erken tedaviden fayda görecektir yüksek riskli hastaların belirlenmesi önem kazanmıştır (79). Yapılan çalışmalar sonucunda invaziv *Candida* enfeksiyonu ile ilişkili tanımlanmış önemli risk faktörleri saptanmıştır. İnvaziv kandidiyaz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri tablo 1’de gösterilmiştir (46, 67, 72, 78, 80, 81, 82, 83).

**Tablo 1. İnvaziv kandidiyaz için risk faktörleri**

<b>Risk Faktörleri</b>
Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi
Yüksek APACHE II skoru
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
İmmünesüpresif ilaç kullanımı
Malignite
Kemoterapi
Böbrek yetmezliği
Diabetes Mellitus
Ağır akut pankreatit
Abdominal cerrahi
Transplantasyon
Nötropeni (< 500 /mm <sup>3</sup> )
Hemodiyaliz
Santral venöz kateter
Total parenteral beslenme
Mekanik ventilasyon
Birden çok kan transfüzyonu
Önceden <i>Candida</i> türleri ile kolonize olma
Prematüre doğum*
Düşük Apgar skoru*
H <sub>2</sub> reseptör blokörleri*
Kongenital malformasyonlar*
Şok*

\* Yenidoğan ve çocuk hastalar için diğer risk faktörlerine ek risk faktörleridir.

İnvaziv kandidiyazlı olgular irdelendiğinde yarıdan fazlasının yoğun bakımda yatan hastalar olduğu ve hemen hemen hepsinde bir veya birden fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir. En önemli risk faktörü ise yoğun bakımda kalış süresi olup kandidiyaz ile ilişkili çalışmaların çoğunda en yüksek insidansa 10. gün civarında ulaştığı saptanmıştır. Genellikle *Candida* kolonizasyonunda da sekizinci günden itibaren artış olduğu bildirilmektedir (78, 67).

Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yapılmış kandidemi çalışmalarında bağımsız risk faktörleri olarak önceden cerrahi operasyon geçirilmesi, akut böbrek yetmezliği ve parenteral nütrisyon tedavisi saptanmıştır (46).

#### **2.3.1.4. Akut İnvaziv Kandidiyaz**

Akut invaziv kandidiyaz nötropenik hastalarda fulminan seyirli, hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Bu hasta grubunda ampirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen persistan ateş şeklinde seyretmektedir. Sıklıkla kandidemi eşlik etmekte ve beraberinde çoklu organ tutulumu bulunmaktadır (84). Kandidemi, akut invaziv kandidiyaz'da çok önemli bir bulgudur, fakat duyarlılığı düşüktür. Kan kültürü pozitiflik oranlarının %50-70'lerde olduğu bildirilmektedir. Duyarlılığı yüksek bir tanı testi bulunmaması nedeniyle antemortem tanı oranları %15-40 olarak bildirilmektedir (67, 85, 86). Akut invaziv kandidiyaz tanısı için en az iki iç organda klinik, patolojik veya kültürlerle kanıtlanan kandida enfeksiyonu saptanması gereklidir (87).

### 2.3.1.5. Kronik İnvaziv Kandidiyaz

Akut lösemi ve antineoplastik kemoterapi sonucu gelişen uzun süreli nötropeniye bağlı bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda genelde nötropenin gerileme döneminde ortaya çıkan klinik tablodur (84). Kronik invaziv kandidiyaz'da temel mekanizma kandidemi olup, uzun süreli nötropeni ve gastrointestinal sistem mukozasının harabiyeti sonucu bağırsak florasındaki *Candida* türü mikroorganizmaların lokal invazyonuna ve ardından hepatosplenik kan dolaşımına geçerek karaciğerde enfeksiyon yapmasıdır (88). Kronik invaziv kandidiyazın her ne kadar kandidemi veya akut invaziv kandidiyazı takiben geliştiği düşünülmekteyse de hastaların çoğunda kanıtlanmış kandidemi veya geçirilmiş akut enfeksiyon tanımlanmamaktadır (84, 89).

Kronik invaziv kandidiyazın insidansı tam olarak bilinmemekte ancak bildirilen sıklık oranları genel olarak %3 ile %29 arasında değişmektedir (89). Fokal semptom ve bulgular olmaksızın, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateş en sık belirti olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık ateş, sonrası sıra ile sağ üst kadrın veya karın ağrısı ateşten sonraki en sık semptomlar olarak bildirilmektedir (84, 89). Fizik muayene ile karında hassasiyet, hepatomegali, splenomegali saptanabilir. Laboratuvar incelemede en çarpıcı, olmazsa olmaz özellik alkalin fosfataz düzeyindeki artıştır (89).

Kronik invaziv kandidiyazın tanısında görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile dalak ve karaciğerde, bazen diğer organlarda karakteristik lezyonlar saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kronik invaziv kandidiyazın tanısında bu

görüntüleme yöntemlerinden MRG'nin duyarlılığının %100, özgüllüğünün %96 olduğu gösterilmiştir (90, 91). Tanıda sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olan USG'de dört patern tanımlanmıştır. Bu paternlerden ikisi, santral hipoekoik nekroz alanı ve çevresinde inflamatuvar hücrelerin bulunduğu hiperekojen alandan oluşan “araba tekerleği” görünümü ile santrali ekojen, periferi hipoekoik alanlardan oluşan “öküz gözü” paterni, diğer iki patern ise en sık görülen şekil olan uniform “hipoekoik nodüller” ve “ekojenik odaklar” ile değişik derecelerde akustik güçlenmenin izlendiği paternlerdir. En sık görülen uniform hipoekoik nodüller metastatik hastalık ve lenfomada da görülebilmektedir (92). Kontrastlı BT'de fungal mikroapseler genelde 2-20 mm arası değişen çok sayıda yuvarlak, düşük atenüasyonlu alanlar şeklinde görülmektedir. Bu mikroapseler intravenöz kontrast madde verilmesini takiben santralden boyanmakta veya periferik kontrastlanma gösterebilmektedir (93, 94). MRG'de abseler genelde T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensiteli, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensiteli izlenir. Kontrastlı imajlarda ise periferik kontrastlanma göstermesi basit hepatik kistlerden ayırımı sağlar (95). MRG'de akut dönemde 1 cm'den küçük, yuvarlak ve T2 kesitlerinde hiperintens imajlar şeklindedir. İki hafta-3 ayda antifungal tedavi altında iyileşen hastalarda lezyonların 1-3 cm çap büyüklüğünde, sınırları düzensiz bir hal aldığı görülür. Eğer yapılabılırsa biyopsi materyalinde histopatolojik olarak fungal elementlerin gösterilmesi veya kültürde üretilmesi birçok çalışmada kronik invaziv kandidiyaz tanısında altın standart olarak gösterilmektedir (89). Fungal elemanların histopatolojik olarak gösterildiği olgularda bile *Candida* türünün kültürlerde üretilme oranı %50 olup en sık üretilen tür *C.albicans* (96, 97) iken bazı

çalışmalarda kan kültüründe üreme oranları %20-30 civarlarında saptanmıştır (96, 98, 99).

### **2.3.1.6. Kandidemi**

Kandidemi, enfeksiyonun klinik belirti ve bulguları olan hastada kan kültüründe patojen bir *Candida* türünün izole edilmesidir (46, 48). İnvaziv enfeksiyonlardan biri olan kandidemi, tanı ve tedavisi zor, yüksek mortaliteye sahip önemli bir klinik tablodur (67).

#### **2.3.1.6.1. Epidemiyoloji ve Tür Dağılımı**

Kandidemiler invaziv *Candida* enfeksiyonların %50-70'ini oluşturur. ABD'nde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'una *Candida* türleri sebep olurken, koagülaz negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra 4.sırada etken olarak yer almaktadır. Kandidemi ve invaziv kandidiyaza atfedilen mortalite ise %10-49 civarındadır (72).

Kandidemilerin %75-80'i hastane kaynaklı olup, bunların %25-50'den fazlası yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda ortaya çıkmaktadır (100). Trick WE ve ark . 1989-1999 yılları arasında NNIS sistemine katılan yoğun bakım ünitelerindeki kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmada *C.albicans*'ın en sık etken olduğunu, *C.glabrata* ve *C.parapsilosis*'in bunu izlediğini; *C.albicans* enfeksiyonlarının insidansının azalırken *albicans* dışı *Candida* enfeksiyonlarının insidansının arttığını saptamışlardır (101). Leleu ve ark. 1995-1997 yılları arasında Fransa'da ve Bassetti M ve ark. 1999-2003 yılları arasında İtalya'da yoğun bakım ünitesindeki kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bulmuşlardır (56, 102).

Pfaller ve arkadaşlarının 1995-1998 yılları arasında yaptıkları, 55 merkezin katıldığı çalışmada, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında *Candida* dördüncü sıklıkta görülen etken olarak bildirilmiş ve diğer etkenlere göre mortalite oranı %40 gibi yüksek bir oranda bulmuştur (103, 104).

Bir surveyans programı olan “Antimicrobial Surveillance Program (SENTRY)” veri tabanına katılan 72 merkezden alınan verilerin sonuçlarına göre hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *Candida* türleri %7-8 oranında saptanmış olup, en sık karşılaşılan tür sıklıkla *C.albicans* olduğu bildirilmiştir (105).

Kandidemi etkeni olan çok sayıda tür olmakla birlikte hastalandırıcı olarak en sık beş tür görülmektedir. *Candida* türlerinin sıklığı çeşitli coğrafi bölgelere göre de farklılık gösterebilmektedir. *C.albicans* tüm bölgelerde en fazla izole edilen türdür (106). *C.albicans* önceleri kan izolatlarının hemen tamamını oluştururken, son yıllarda diğer türlerin sıklığında artış göze çarpmaktadır. ABD’de 1990 yılındaki surveyans programında, kan dolaşımı enfeksiyonları etkeni *Candida* türleri arasında *C.albicans* en sık görülürken, *C.glabrata*’nın üçüncü ve dördüncü sıralardan ikinci sıraya yükselen tür olduğu saptanmıştır (107). Güney Amerika gibi bazı ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *C.parapsilosis* ve *C.krusei*’nin *C.glabrata*’dan daha sık saptandığı görülmüştür. İtalya’da yapılan bir çalışmada ise *C.parapsilosis* %73 oranında kateter ilişkili kandidemilerde etken olarak saptanmıştır (108). Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin sıklığı tablo 2’de gösterilmiştir (67).



**Tablo 2. Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin sıklığı \***

<b>Candida türü</b>	<b>Erişkin Hastalar (%)</b>	<b>Çocuk hastalar (%)</b>
<i>C. albicans</i>	44-71	49-63
<i>C. glabrata</i>	9-24	0-7
<i>C. parapsilosis</i>	8-13	19-45
<i>C. tropicalis</i>	7-19	0-8
<i>C. krusei</i>	0-2	0-1
Diğer türler	< 1	< 1

\* 67 nolu kaynaktan alınmıştır.

*C.glabrata*, örneğin Kuzey Amerika gibi bazı bölgelerde *C.albicans*'dan sonra 2.sırada kandidemi etkeni olarak izole edilmekte ve potansiyel olarak dirençli bir tür olarak önem kazanmaktadır (106). Özellikle ileri yaşlarda, kanser hastalarında sık görülürken, çocuk yaş grubunda ise az rastlanmaktadır (109).

*C.parapsilosis* Kuzey Amerika hariç diğer coğrafik bölgelerde, *C.albicans*'dan sonra ikinci sırada görülen etkidir (106). Deri florasında bulunmakta ve damar içi kateteri olan hastalarda sorun oluşturmakta, yenidoğan ve çocuk yaş grubunda önemli bir etkidir (109).

*C.tropicalis* Latin Amerika'da diğer bölgelere göre daha fazla görülmektedir. Özellikle nütropenik hastalarda gastrointestinal sisteme kolonizasyonun ardından %80'lere çıkan kandidemi riski vardır (109).

*C.krusei* çok sık kandidemi etkeni olmamakla birlikte flukonazole intrinsek dirençli olması, tedavide sık kullanılan amfoterisin B ve flusitazine de azalmış duyarlılığa ve yüksek mortaliteye sahip olması önemlidir (109).

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda kandidemi olgularında tür dağılımı bakıldığına *C.parapsilosis*, *C.albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (47, 110, 111, 112, 113, 114, 115).

Türkiye'de değişik bölgelerdeki üniversite hastanelerinde yapılan çalışmalarda nozokomiyal kandidemi etkenleri sırasıyla en sık *C.albicans*, *C.parapsilosis* veya *C.tropicalis* hemen arkasından da sıklık sırasıyla *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.kefyr* ve *C.guilliermondii* olarak saptanmıştır (53, 47, 115). Bizim merkezimizde daha önce yürütülmüş Yılmaz MÖ.'ün (116) 'Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2009 yılları arası tespit edilen kandidemili olguların değerlendirilmesi' isimli tez çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur.

MacDonald ve ark.'nın (117) 1992-1993 yılları arasında kandidemili çocuklarda yaptığı çalışmada en sık izole edilen etken *C.albicans* iken ikinci sıklıkla etkenin *C.parapsilosis* olduğunu saptamışlardır. Levy I ve ark.'nın (118) 1989-1996 yılları arasında kandidemili çocuklarda yaptıkları çalışmada ise en sık etkenin *C.parapsilosis* olduğunu saptamışlardır. Debusk ve ark. (119) çocuklar arasında *C.parapsilosis*'in sık görüldüğünü raporlamışlardır.

#### **2.3.1.6.2. Risk faktörleri**

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının yüksek mortalitesi nedeniyle yüksek riskli hastaların önceden saptanarak, preemptif veya profilaktik yaklaşımların belirlenmesi gereksimini önemle vurgulanmaktadır. Çünkü sağ kalıma en etkili faktörün erken tedavi olduğu belirlenmiştir. Ancak erken tedaviyi yönlendirecek tanısal testler yeterince duyarlı değildir. En sık karşılaşılan invaziv *Candida*

enfeksiyonu olan kandidemi için yapılan çeşitli çalışmalarda bir çok risk faktörleri tanımlanmıştır (50, 61, 67, 78, 120). Hastanede yatan hastalarda kandidemi için saptanan risk faktörleri tablo 3’de tanımlanmıştır (79).

**Tablo 3. Hastanede yatan hastalarda kandidemi için risk faktörleri**

Risk faktörleri	
Yaş	Total parenteral beslenme
Antimikrobiyal ajan (sayı ve süre)	Kateter (venöz kateter, basınç ölçer gibi)
Adrenal kortikosteroid kullanımı	Gastrointestinal cerrahi
Kemoterapi	Genel anestezi gerektiren cerrahi
Hiperglisemi	İnvaziv prosedürler
Böbrek yetmezliği	Mekanik ventilasyon
Malignite	Malnütrisyon
Ağır akut pankreatit	Hastanede veya yoğun bakım ünitesinde yatış
Nötropeni	Kandida kolonizasyonu
Solid organ veya kök hücre nakli	Hemodiyaliz
Mide asidinin baskılanması	Prematürite
Hastalığın ağırlığı	Düşük doğum ağırlığı

\* 79 nolu kaynaktan alınmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* enfeksiyonu gelişimi açısından uzun süre antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalığın ağırlığı ve *Candida* kolonizasyonunun yoğunluğu bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmektedir. Buna karşılık *Candida* ile

kolonizasyon olmamasının negatif prediktif değeri hemen hemen %100 olarak bulunmuştur (80).

Tortorano ve ark.'nın (121) yaptığı çalışmada, kandidemi gelişimi için *Candida* türleri ile kolonizasyonun önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu, yoğun bakımdaki hastaların ise %59'unun kolonize olduğunu bildirmiştir. Sims ve ark. bir derleme makalede bazı *Candida* türleri ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamışlardır (68). Buna göre *albicans* dışı *Candida* türleri ve risk faktörleri tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. *Albicans* dışı *Candida* türleri ve risk faktörleri**

<b>Candida türü</b>	<b>Risk faktörü</b>
<i>C.glabrata</i>	İleri yaş, azol profilaksisi, HIV enfeksiyonu, cerrahi işlemler ile üriner ve vasküler kateterler
<i>C.parapsilosis</i>	Santral venöz kateter, yenidoğan, total parenteral nütrisyon
<i>C.tropicalis</i>	Nötropeni, kemik iliği transplantasyonu
<i>C.krusei</i>	Azol profilaksisi, nötropeni, kemik iliği transplantasyonu
<i>C. guilliermondii</i>	Poliyen kullanımı
<i>C. lusitaniae</i>	Poliyen kullanımı
<i>C. rugosa</i>	Yanık

Yoğun bakım ünitelerinde kandidemili hastalarda yapılan bir çalışmada, ileri yaş ve solid tümör varlığının *albicans* dışı *Candida* enfeksiyonları açısından istatistiksel olarak önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (56). *C. glabrata*'nın

altta yatan neoplastik hastalığı olan daha yaşlı popülasyonda, *C. tropicalis*'in lösemisi olan ve nötropenik olgularda, *C. parapsilosis*'in yenidoğan ve intravenöz kateteri olan hastalarda daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (67).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu gelişim riski yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile doğru orantılıdır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonun çoğu olguda yatışın 7. ile 21. günleri arasında geliştiği bildirilmiştir (81, 122).

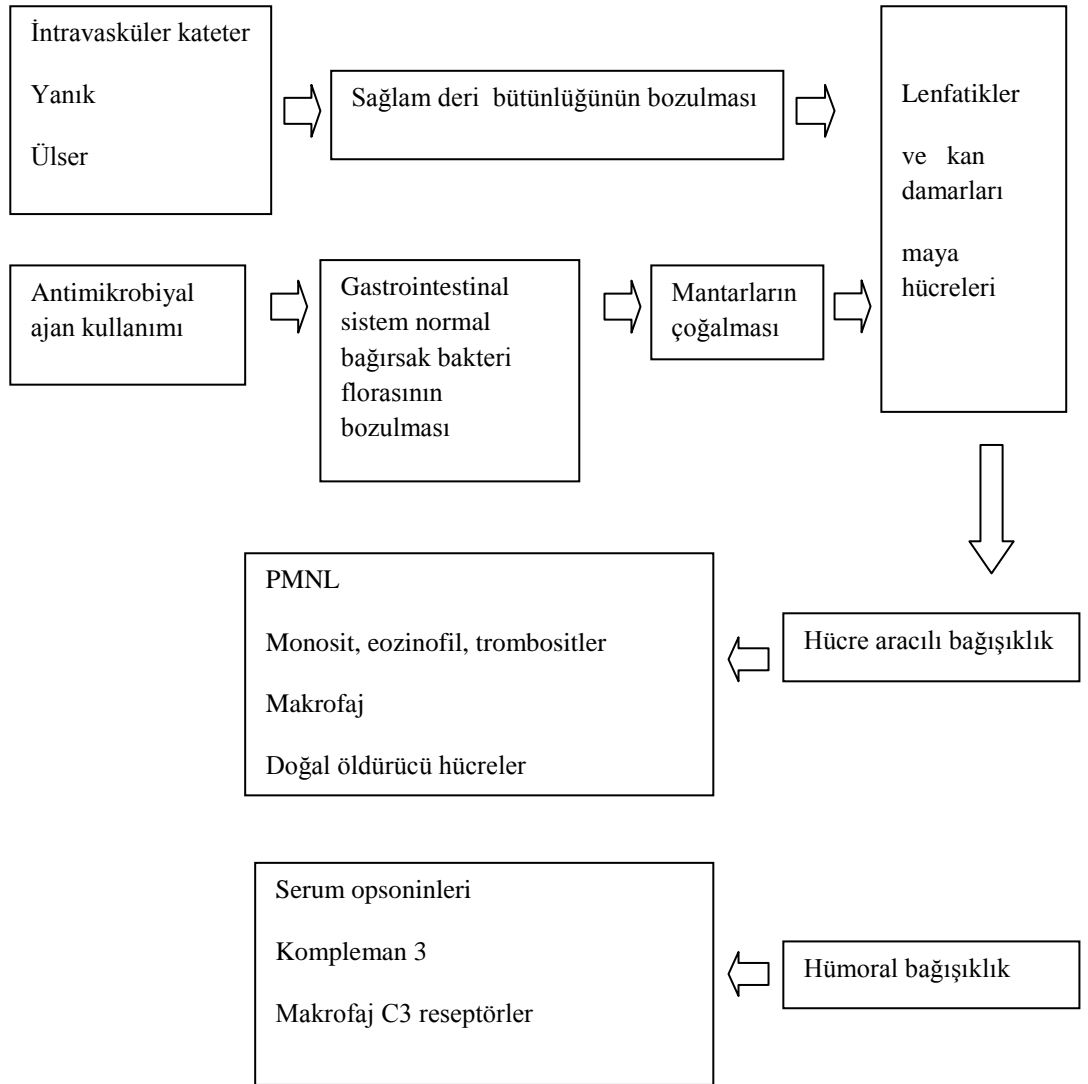
Hastane kaynaklı kandidemili hastalarda yapılan vaka kontrol çalışmasında en güçlü risk faktörünün hastaya uygulanan antibiyotik sayısı olduğu saptanmıştır. Üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski, hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alana göre 12,5 kat daha yüksek bulunmuştur (123).

### **2.3.1.6.3. Patogenez**

*Candida* türlerinin invazyonunda sağlam deri iyi bir bariyer olmak birlikte intravasküler kateterler, yanık ve ülserler cilt bütünlüğünü bozarak *Candida*'ların geçişini kolaylaştırmaktadırlar. Lamina propriaya bir kez ulaşan maya hücreleri lenfatiklerde ve kan damarlarında ya da makrofaj içinde saptanabilmektedirler (124). Diğer yandan gastrointestinal mukoza *Candida*'ların dolaşıma invazyonunu önlemede bariyer oluşturmaktadır. Ancak bazen sağlıklı kişide ağız yolu ile alınan *Candida spp.* bağırsak lümeninden invazyon sonrası portal sisteme geçişi olabileceği bilinmektedir (88, 125). Normal bağırsak bakterileri, *Candida* türleri ile yarışmaya girerek lokal bir koruyucu mekanizma oluşturmaktadır (126). Antimikrobiyal ajanlar gastrointestinal kanaldaki normal bakteri florasını bozarak mantarların çoğalmasına

ve sonuçta hastanede yatan hastada invaziv hastalığın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Kandidemi patogenezi şekil 2’de gösterilmiştir.

## Şekil 2. Kandidemi patogenezi



\* PMNL: Polimorfonükleer lökosit, \*\* C: Kompleman

Nötropenik kanser hastalarının da bulunduğu retrospektif bir çalışmada birden fazla vücut bölgesinde *Candida* kolonizasyonu olan hastaların %32'sinde dissemine kandidiyaz gelişirken, bu oran kolonizasyon olmayan hastalarda %0.5 olarak saptanmıştır (127).

*Candida spp.* invazyonunda konağın etkili koruyucu yolu hücre aracılı bağışıklığıdır. Kan dolaşımına geçen *Candida spp.* blastosporlarını fagosite etme ve öldürme, psödohiflere hasar vermede polimorfonükleer lökositler rol alır (128, 129). Ciddi granülozitopenisi olan hastalarda invaziv kandidiyaz gelişmesi granülositlerin önemini desteklemektedir. Bunun yanında monosit, eozinofil ve trombositlerin de *Candida spp.* öldürme kapasitesi vardır (130, 131). Makrofaj, doğal öldürücü hücreler ve diğer retiküloendotelyal hücreler de *Candida spp.* karşı aktivite göstermektedirler (132, 133). Lenfositlerin savunmadaki rolü klinik gözlemlere dayanmaktadır. Kronik mukokütanöz kandidiyazis ve AIDS gibi hücrel immünite bozukluklarında *Candida spp.* bağlı mukozit ve mukozal invazyon sık görülmektedir (134, 135).

Hümmoral immüntenin *Candida spp.* ile enfeksiyonlara karşı savunmada rolü tam tanımlanmamıştır. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu artırırken, kompleman 3 ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörleri *Candida spp.* fagositozunda rol oynar (136, 137).

Sitokinler ve lökosit adezyon molekülleri dissemine hematojen kandidiyaza karşı normal konak savunmasında rol oynar (138, 139, 140).

#### **2.3.1.6.4. Klinik**

Kandidemili hastalarda klinik belirtiler hafif bir ateşten ağır sepsise kadar değişen tablolarda görülmektedir. Hematojen yayım sonucunda *Candida spp.* en sık göz, böbrek, kalp kapağı, beyin gibi organ ve dokuları tutabilmektedir. Bu nedenle hastalar farklı semptom ve bulgularla karşımıza gelebilmektedir (79). Ateş, hipotermi, üşüme, titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve şuur değişiklikleri en sık görülen klinik belirti ve bulgulardır. Sıklıkla sepsis veya organ yetmezlikleri ile birlikte seyreder (63).

*Candida spp.* hematojen yayılımında karakteristik deri lezyonları, göz bulguları ve daha az görülen kas apseleri fizik muayenede klinik ipuçları vermektedir. Deri lezyonları aniden gelişen, eritematöz ağrılı püstüler lezyonlarla karakterize olmakla birlikte 1-2 cm çapında nodüler veya nötropenik hastalarda maküler lezyonlar şeklinde de olabilmektedir (141).

Kandidemili hastalarda korioretinit şeklinde görülen göz lezyonları, farklı çalışmalara göre %2-26 oranında görülmektedir. Göz lezyonları kandidemili hastalarda böbrek, kalp, karaciğer, dalak, akciğer tutulumuna bağlı organ yetmezliği tablosu da görülmektedir (141).

#### **2.3.1.6.5. Tanı**

İnvaziv fungal enfeksiyonların erken ve doğru tanısı, hem tedavi konusunda gecikmemek hem de gereksiz yere antifungal ilaç kullanımına bağlı toksik etkileri önlemek açısından önemlidir (142).



**Mikroskopik İnceleme ve Kültür :** Kandidemi tanısında altın standart kan kültüründe *Candida spp.* üremesidir. Lizis santrifüjleme yöntemi ve otomatize kan kültürü sistemlerinin sürekli monitörizasyonu ile *Candida* türlerinin izole edilme oranı artmıştır (143). Bactec (BectonDickinson) ve BacT/Alert (BioMerieux) gibi otomatize kan kültürü sistemleri mayaların izolasyonu konusunda diğer sistemlerden daha üstündür (144, 145). Kandidemili hastalarda kan kültürlerinin duyarlılığı %50 olup günümüzdeki yeni yöntemlerle duyarlılık %70'lere çıkartılmıştır (146).

İnvaziv kandidiyaz kesin tanısı tutulan organlardan, deri lezyonları ve kas mikroapselerinden alınan doku örneklerinden histopatolojik inceleme, Gram boyama incelemesi ve kültür yapılarak konulabilmektedir. İnvaziv kandidiyaz tanısında mayaların ve hif formlarının histopatolojik olarak dokuda gösterilmesi ve kültürde etkenin üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (147).

**Serumda Kandida Antikorlarının Tayini:** İnvaziv kandidiyazların serolojik tanısında mannan ve mannoprotein antikorlarını tespit eden testler kullanılmaktadır. Normal kişilerde ve kolonize olanlarda antikor pozitifliği, immünsuprese hastalarda invaziv enfeksiyona rağmen antikor düzeylerinin düşük olması gibi sorunlar testlerin tanıya katkı olasılığını azaltmaktadır (142, 147).

**Serumda Antijen Tayini:** İnvaziv mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler daha değerlidir. Mannan, D-arabinitol, enolaz ve beta-D-glukan serum ve vücut sıvılarında bu amaçla araştırılmaktadır (142, 148, 149). Mannan antijen testi günümüzde en sık kullanılan testtir (150).

1,3-beta-D-glukan düzeyinin saptanması günümüzde invaziv hastalık için yardımcı tanımlayıcı test olarak kabul edilmektedir. Ancak kandidiyaz dışında diğer fırsatçı mantar enfeksiyonlarında da pozitifleşmektedir (142). Testin duyarlılığı %67-100, özgüllüğü ise %84-100 olarak bildirilmektedir (151). Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, beta glukan testi ile invaziv fungal enfeksiyon tanısının, klinik bulgular ortaya çıkmadan 10 gün önce konulabildiği saptanmıştır. Ayrıca bu testin negatif prediktif değerinin de %100 olduğu belirtilmektedir (152).

**Polimeraz Zincir Reaksiyonu:** Bu testin duyarlılığı, kandidiyazı olan hastalarda %78-100'dür (142). Kan kültürüden daha duyarlı olan bu test, bazı olgularda kan kültürü negatif olmasına rağmen pozitif olabilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonunun en önemli dezavantajı maliyetinin yüksek olmasıdır (153, 154).

#### **2.3.1.6.6. Antifungal İlaçlar ve Direnç**

Fungal enfeksiyonların tedavisinde poliyenler, floro-pirimidinler, azoller, ekinokandinler ve alilamin gibi antifungal ilaçlar kullanılmaktadır (155, 156). Kullanılan antifungal ilaçlara karşı direncin birçok tanımı bulunmaktadır. Klinik pratikte in vitro direnç ile klinik direnç arasındaki farkı ortaya koyabilmek önemli kabul edilmektedir.

Üç farklı, in vitro direnç vardır. Primer direnç, suş antifungal ajan ile hiç karşılaşmadığı halde gözlenen dirençtir. Sekonder veya kazanılmış direnç, ilaca maruziyet sonrası gelişmiş dirençtir. Doza bağımlı direnç ise yüksek dozlar ile aşılabilen dirençtir (157). Klinik direnç, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen enfeksiyonun devamı ya da ilerlemesi olarak tanımlanabilir. Bu durum tipik olarak

persistan, derin immün yetmezlikli durumlar (AIDS, nütropeni gibi) veya enfekte protez materyal varlığında görülmektedir (157).

İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar ve direnç mekanizmaları aşağıda özetlenilmiştir.

**Triazololler (flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol):** Üç nitrojen halkası içeren bileşikler olup sitokrom P-450, 14 $\alpha$ -demetilaz enzimini inhibe ederek mantar hücre membran yapısında bulunan ergosterol sentezini sonlandırır. Azol grubu ilaçlara karşı gelişen direnç önemli bir sorundur. Direnç mekanizması eflüks pompası ile ilacın hücre dışına atılması veya C-14 $\alpha$ -demetilaz yapısında değişiklik veya yapımında artmadır. Enzim ERG11 geni tarafından kodlanmaktadır. Enzimi kodlayan gen bölgesindeki nokta mutasyonları, genin aşırı ekspresyonu, genin çoğalması ve genin konversiyonu gibi değişiklikler direnç mekanizması ile ilişkili bulunmuştur. *C. krusei* azollere doğal dirençlidir. Birçok *C. glabrata* kökeni de doğal dirençli veya doza bağımlı duyarlıdır. Kazanılmış azol direnci, özellikle triazololler ile uzun süreli profilaksi alan HIV'li hastalardan izole edilen *C. albicans* kökenlerinde daha sık görülmektedir (158, 159).

**Ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin):** Lipopeptit yapısında olan ekinokandinler, glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvar sentezininin oluşmasını engellemektedirler. İn vitro olarak direnç, glukan sentetaz enzimini kodlayan gendeki mutasyon veya hedef ile etkileşimde olan proteinlerdeki mutasyonlarla olmaktadır. *C. albicans* şuşlarında ekinokandinlere direnç nadirdir. *C. albicans*'da eflüks pompası geni olan CDR2 genini aşırı eksprese eden kökenlerin kaspofungine karşı direnç gösterdiğine ilişkin bulgular vardır (160).

**Amfoterisin B ve Lipid Formulasyonları:** Amfoterisin B, mantar hücre membranında bulunan ergosterole bağlanıp membran yapısını bozarak hücrenin ölmesine neden olan fungisidal etkili bir antifungaldir (161). Bu mekanizmada ayrıca amfoterisin B'nin neden olduğu oksidatif hasarın da rolü olduğu düşünülmektedir (162). Amfoterisin B'ye direnç, mantar membran ergosterol içeriğinin azalması veya ergosterole bağlanma noktasının değişimi sonucu gelişebilmektedir. Amfoterisin B'ye doğal direnç *C. krusei* ve *C. lusitaniae* suşları için söz konusudur. Kazanılmış direnç ise nadir olup inatçı ve tekrarlayan sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi için, tekrarlayan dozlarda amfoterisin B almış kanser hastalarından izole edilen mayalarda ortaya çıkmaktadır (163, 164).

#### **2.3.1.6.7. *Candida* Türlerinin Tanımlaması ve Antifungal Duyarlılık**

Kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'ların tür düzeyinde tiplendirilmesi önemlidir. Çünkü bazı *Candida* türlerinde antifungal ajanlara azalmış duyarlılık veya direnç görülmektedir (79).

*Candida*'ların tiplendirilmesinde, maya kolonilerinin şekli, yüzey ve taban renkleri, mukoid yapıların varlığı, üreme ısıları, ısı toleransı, maya kolonilerinden alınan örneklerin mikroskopik incelenmesinin yanında maya koloni örneklerinin insan veya tavşan serumunda 2-3 saat bekletilmesi ile germ tüp oluşturmasının değerlendirilmesi yardımcı olmaktadır. Bunun yanında tür tanımlamasında mısır unu agarda morfolojilerinin incelenmesi, karbonhidrat asimilasyonu özelliklerini gösterilebilen hazır sistemlerin kullanılması, siklohekzimid direnci, fermentasyon

özellikleri, nitrojen kullanımı, üre hidrolizi, farklı sıcaklıkta üreme özellikleri kullanılmaktadır (150, 165).

İnvaziv enfeksiyonların uygun tedavisi çoğunlukla buna neden olan etkenin hızlı ve doğru tanımlanmasına bağlıdır. *C. lusitaniae*, amfoterisin B'ye in vitro dirençli iken, *C. glabrata* ve *C. krusei* flukonazol dirençli bulunabilmektedir (166, 167).

Günümüzde yeni antifungal ajanların geliştirilmesi ve bazı mantar türlerinde mortaliteyi etkileyebilecek olan direncin belirlenmesi için antifungal duyarlılık testlerine ihtiyacı bulunmaktadır. Antifungal duyarlılık testlerinde, “Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI)” tarafından geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi ile bu yöntemin “European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing” tarafından modifiye edilen şekli referans yöntem olarak kullanılmaktadır (168, 169).

*Candida* türlerinin antifungal duyarlılığının belirlemede agar ve buyyon dilüsyon yöntemi, makro ve mikrodilüsyon yöntemi, kolorimetrik yöntemler ve E-test gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. *Candida* türlerinin çeşitli antifungal ajanlara duyarlılıkları tablo 5'te gösterilmiştir (73).

**Tablo 5. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları \***

<b>Candida Türü</b>	<b>Flukonazol</b>	<b>İtrakonazol</b>	<b>Vorikonazol</b>	<b>Posakonazol</b>	<b>Kandinler</b>	<b>AmfoterisinB</b>
<i>C.albicans</i>	D	D	D	D	D	D
<i>C.glabrata</i>	DBD-R	DBD-R	DBD-R	DBD-R	D	D-OD
<i>C.tropicalis</i>	D	D	D	D	D	D
<i>C.parapsilosis</i>	D	D	D	D	D-R #	D
<i>C.krusei</i>	R	DBD-R	D	D	D	D-OD
<i>C.lusitaniae</i>	D	D	D	D	D	D-R

D: duyarlı, OD: orta duyarlı, R: dirençli, DBD: doz bağımlı duyarlı

#*C.parapsilosis* izolatları arasında ekinokandin direnci bilinmemektedir.

\*73 nolu kaynaktan alınmıştır.

### **2.3.1.6.8. Tedavi**

Uzun yıllardır başta *Candida spp.* olmak üzere tüm fungal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan amfoterisin B deoksikolat yerine günümüzde yeni geliştirilen antifungal ajanlar sayesinde *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde daha az toksik pek çok seçenek bulunmaktadır (170). Kandidemi ve invaziv kandidiyaz tedavisinde antifungal ajanlar olarak poliyenler, azoller ve ekinokandinler kullanılmaktadır ve karşılaştırıldığında bu ajanların bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (170, 171, 172, 173).

IDSA (Infectious Diseases Society of America) tarafından 2009 yılında yayınlanan rehberde kandidemili hastaların tedavisi nütropenik ve nütropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi olarak ele alınmıştır (73). Buna göre; nütropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde ilk seçenek flukonazol olarak

[800 mg (12 mg/kg) yükleme dozu sonrasında 400 mg (6 mg/kg) idame] veya ekinokandin [kaspofungin 70 mg/gün yükleme dozu sonrasında 50 mg/gün idame veya anidulafungin 200 mg/gün yükleme dozu sonrasında 100 mg/gün idame] olarak önerilmektedir (73).

Yakın zamanda flukonazol maruziyeti olan veya genel durumu orta ve ağır olan hastalar için ekinokandinlerle tedaviye başlanması önerilmektedir. Flukonazol daha az kritik olan hastalarda, önceden flukonazol maruziyeti olmayanlarda, ekinokandinle tedavi başlanıp sonrasında hemodinamik olarak stabil olan ve izole edilen *Candida* türünün flukonazol duyarlı olması durumunda önerilmektedir (73).

Kandidemi etkeni olarak *C.glabrata* saptanırsa ekinokandinler tercih edilmektedir. *C.parapsilosis* enfeksiyonlarının tedavisinde ise flukonazol önerilmektedir (73).

Eğer diğer antifungallere intolerans varsa veya çeşitli nedenlerle kullanımları sınırlı ise amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) 0,5-1 mg/kg/gün veya amfoterisin B lipid formulasyonları (LFAmB) 3-5 mg/kg/gün alternatif tedavi seçenekleridir (73).

Kandidemi tedavisi için etkin bir diğer ilaç vorikonazoldur. Vorikonazol 400 mg (6 mg/kg) günde iki kez yükleme dozu sonrasında 200 mg (3mg/kg) günde iki kez idame şeklinde verilmektedir. Flukonazol dirençli olan bazı suşlarda etkili olabileceği belirtilmektedir (73).

Nötropenik kandidemili hastalarda ekinokandin grubu antifungal ajanlar veya LFAmB önerilmektedir. Flukonazol maruziyeti olmayan ve daha az kritik hastalarda alternatif tedavi olarak flukonazol ile başlanabileceği vurgulanmaktadır.

Vorikonazolün ise özellikle tedavide küflerin kapsanmasının istenildiği durumlarda tercih edilebileceği belirtilmektedir (73).

Kandidemi tedavi süresi metastatik komplikasyonları veya fungeminin devam etmediği durumlarda, kandidemi ile ilişkili semptomların kaybolması, kan kültüründe *Candida* üremesinin negatif olarak tespit edilmesinin ardından, nötropenik hastalarda ise nötropeniden çıktıktan sonra iki hafta olarak önerilmektedir (73).

Nötropenik olmayan kandidemili hastalarda intravenöz kateterin mutlaka çekilmesi tavsiye edilmektedir. Nötropenik kandidemili hastalarda ise kandideminin olası kaynağının endojen flora olması nedeniyle kateterin çekilmesi kararının hasta bazında değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Kateteri çıkarılmayan nötropenik hastalar, antifungal tedaviye 72 saatte yanıt vermiyor ve genel durumu bozuluyorsa kateterin çekilmesi önerilmektedir (73).

Uygun tedaviye rağmen yanıt alınamayan kandidemili hastalar metastatik enfeksiyon yönünden araştırılmalıdır. Endoftalmit sık görülen bir komplikasyon olduğundan kandidemili hastalarda göz dibi incelemesi rutin olarak uygulanmalıdır (170). Kandidemili hastalarda göz, kalp, kemik gibi organlarda metastatik enfeksiyonlar var ise tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir (73).

#### **2.3.1.6.9. Profilaksi**

Kök hücre nakil alıcıları, kemoterapi verilmiş nötropenik hastalar, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar ve solid organ transplant alıcıları kandidiyaz için yüksek riskli gruplar olduğundan bu gruplara antifungal profilaksi önerilmektedir.



IDSA tarafından 2009 yılında yayınlanan *Candida* enfeksiyonu ile ilgili klavuzda, antifungal profilaksi tekrar gözden geçirilmiştir (73). Kandidiyaz için yüksek riskli grup olan karaciğer, pankreas ve ince bağırsak transplantasyon alıcılarına postoperatif antifungal profilakside flukonazol 200- 400 mg/gün (3-6 mg/kg/gün) veya lipozomal amfoterisin B 1-2 mg/kg/gün verilmesi önerilmektedir (73).

Yoğun bakım ünitesinde yatan invaziv kandidiyaz gelişme riski yüksek hastalara flukonazol 400 mg/gün (6 mg/kg/gün) ile profilaksi önerilmektedir (73).

Kemoterapiye bağlı nütropeniye giren hastalarda nütropeni süresince flukonazol 400 mg/gün (6 mg/kg/gün), posakanozol (200 mg günde 3 defa) veya kaspofungin (50 mg/gün) ile profilaksi önerilmektedir (73).

Kök hücre nakil hastalarında yüksek riskli dönem olan nütropeni süresince, flukonazol 400 mg/gün(6 mg/kg/gün), posakanozol (200 mg günde 3 defa) veya mikafungin (50 mg/gün) ile profilaksi önerilmektedir (73).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Düzeni**

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi'nde 1 Temmuz 2009 – 30 Haziran 2010 tarihleri arasında yatan hastalarda gelişen kandidemi epidemiyolojisini ve risk faktörlerini analiz etmeyi amaçlayan prospektif, laboratuvara dayalı, gözlemsel bir çalışmadır.

#### **3.2. Hasta Grubu**

Çalışma için 15 Haziran 2009 tarihinde etik kurul onayı (karar no: 337) alınmıştır. Çalışmaya 1 Temmuz 2009 – 30 Haziran 2010 tarihleri arasında GÜTF Hastanesi'nde yatan, hastaneye kabulden 48 saat sonra CDC kriterlerine uygun enfeksiyon semptom ve bulgularını gösteren, en az bir kan kültüründe *Candida spp.* üremesi olan ve nozokomiyal kandidemi tanısı konulan hastalar alınmıştır (32).

Nozokomiyal kandidemi tanısı konulan hastalar CDC tarafından kabul edilen hastane enfeksiyonu tanımlarına göre aşağıdaki kriterler kullanılarak tanımlanmıştır (32).

**Primer kan dolaşımı enfeksiyonu (Primer kandidemi):** Laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik sepsisi içerir. Tanı için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır.

**a-** Ateş, titreme veya hipotansiyondan birinin olması ve kan kültüründe en az bir kez *Candida* türünün izole edilmesi,

**b-**Kan kültüründe en az bir kez, herhangi bir *Candida* türünün izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması.

İntravasküler katetere bağlı kandidemi, primer kan dolaşımı enfeksiyonu olarak kabul edilir. Kateter ilişkili kandidemi tanısı; eş zamanlı alınan kateter kan kültüründe, periferik kan kültürüne göre en az iki saat önce aynı süşun üremesi olarak tanımlanmıştır.

**Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu (Sekonder kandidemi):** Başka bir odaktaki enfeksiyon ile ilişkili *Candida* süşunun kan kültüründe de üremesi olarak kabul edilmiştir.

Hastalar yaşlı (65 yaş ve üzeri), erişkin (18-65 yaş arası), pediatrik yaş grubu (0-18) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda DSÖ'nün kabul ettiği şekilde 65 yaş ve üzerindeki hastalar “yaşlı grup” olarak tanımlanmıştır (11). Pediatrik yaş grubu yenidoğan (1-30 gün), süt çocuğu ( 1ay üzeri ve 12 ay arası), oyun çocuğu ve okul öncesi (1yaş ve üzeri ile 5 yaş arası), okul dönemi ve ergenlik (5 yaş üzeri ve 18 yaş arası) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

### 3.3. Hastane Özellikleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1020 yatak kapasitesine sahip olup çalışmaya alınan yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) toplam yatak kapasitesi 132'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğunu YBÜ'lerde yatan hastalar oluşturmuştur. Bu nedenle aşağıda YBÜ'lerin genel özelliklerinden kısaca bahsedilmiştir.

**Anestezi ve Reanimasyon YBÜ:** 12 yataklı olup, iki izolasyon odası mevcuttur. Ünite, araç içi ve araç dışı trafik kazaları, yüksekten düşme ve diğer travmalar, çeşitli dahili patolojiler nedeni ile mekanik ventilasyon desteği gerektiren hastalar izlenmektedir.

**Dahiliye YBÜ:** Dokuz yatak kapasiteli olup, bir ve iki kişilik iki izolasyon odasına sahiptir. Dahili problemler nedeni ile acil servise başvuran yoğun bakım desteği gerektiren hastalar veya servis izlemleri sırasında vital bulguları bozulan hastalar izlenmektedir.

**Dahiliye Ara YBÜ:** Toplam sekiz yatak kapasitelidir. Dahili problemler nedeni ile acil servise başvuran yoğun bakım desteği gerektiren hastalar izlenmektedir.

**Nöroloji YBÜ:** Toplam yedi yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Genellikle serebrovasküler hastalık nedeni ile genel durumu bozulan ileri yaşlı hastalar izlenmektedir.

**Nöroloji Ara YBÜ:** Sekiz yataklıdır ve izolasyon odası bulunmamaktadır. Genellikle acil servise serebrovasküler hastalık nedeni ile başvuran genel durumu bozuk ileri yaşlı hastalar izlenmektedir.

**Göğüs hastalıkları YBÜ:** Yedi yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Acil servise başvuran, solunum sıkıntısı veya çoğunlukla KOAH tanısı olan ve yoğun bakım desteği gerektiren veya servis izlemleri sırasında vital bulguları bozulan hastalar izlenmektedir.

**Beyin Cerrahisi YBÜ:** Toplam 11 yatak kapasitelidir, izolasyon odası yoktur. Santral sinir sistemi cerrahisi sonrası hastaların izlemi yapılmakta veya serviste genel durumu kötüleşip yoğun bakım desteği gerektiren hastalar izlenmektedir.

**Koroner YBÜ:** Toplam 20 yatak kapasiteli olup 11 yataklı ve dokuz yataklı iki kısımdan oluşmaktadır. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Kardiyak problemleri nedeniyle genel durumu bozulan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar izlenmektedir.

**Kardiyo Vasküler Cerrahi YBÜ:** Toplam altı yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Kardiyak problemleri nedeniyle genel durumu bozulan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar izlenmektedir.

**Genel Cerrahi YBÜ:** Toplam sekiz yatak kapasitelidir ve iki adet tek kişilik izolasyon odasına sahiptir. Cerrahi girişim sonrası takip gerektiren hastalar, serviste yatarken genel durumu bozulan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar izlenmektedir.

**Yenidoğan YBÜ:** Toplam 20 yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Prematüre, sarılık nedeni ile fototerapi alması gereken, doğum sonrası

solunum sıkıntısı, genel durum bozukluğu olan yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar izlenmektedir.

**Pediyatri YBÜ:** 10 yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Dahili problemler nedeni ile acil servise başvuran yoğun bakım desteği gerektiren hastalar veya servis izlemleri sırasında vital bulguları bozulan hastalar izlenmektedir.

**Çocuk Cerrahi YBÜ:** Altı yatak kapasitelidir. İzolasyon odası bulunmamaktadır. Cerrahi girişim sonrası takip gerektiren hastalar, serviste yatarken genel durumu bozulan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar izlenmektedir.

### 3.4. Veri Toplanması

GÜTF hastanesi'nde 1 Temmuz 2009- 30 Haziran 2010 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Laboratuvarı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı her gün ziyaret edilerek kan kültüründe *Candida* üreyen hastalar araştırıldı.

Kan kültürü pozitif saptanan hastaların buldukları servis veya yoğun bakım ünitelerine gidilerek çalışma için hazırlanan kandidemi olguları takip formuna hasta bilgileri prospektif olarak kayıt edildi. Kandidemi olguları takip formunda hastanın; adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, dosya numarası, hastaneye kabul ve çıkış tarihi, yoğun bakım ünitesine giriş ve çıkış tarihi, yattığı servis, kabul tanısı, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, klinik verileri, kandidemi tanısı konulmadan önceki hastane enfeksiyonları tanıları, mikrobiyolojik verileri (*Candida spp.* için pozitif kan kültür

tarihi, mikrobiyolojik dokümantasyon, antifungal duyarlılık test), diğer pozitif kültür sonuçları, kandidemi atağı için verilen antifungal tedavi, diğer antibiyotik kullanımı ve sonuçlar (sağkalım, ölüm, hastanın kandidemisinin tedavi edilip edilmediği) kaydedilmiştir. Olgu formu ekte verilmiştir.

Vücut ısısının 37,8°C'nin üzerinde olması ateş, mutlak nötrofil sayısının 500 / mm<sup>3</sup>'ün altında olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Hipotansiyon, 13 yaş üstü hastalar için sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması durumunda, 13 yaş altı hastalar için ise erkek ve kadın cinsiyete göre yaş, boy, kan basıncı persentil çizelgelerine bakılarak tanımlanmıştır.

Çalışma müdahalesiz bir gözlem çalışması olup kandidemi tanısı konulan hastaların; antifungal tedavileri ve tanı testleri yönetimindeki kararları hastaların kendi hekimi tarafından verilmiştir. Antifungal tedavi başlandıktan sonra kan kültürlerinde negatifleşme görülen, klinik semptom ve bulguları gerileyen ve 14 günlük antifungal tedavi alan hastaların kandidemileri tedavi edilmiş olarak kabul edilmiştir.

### **3.5. Mikrobiyolojik Çalışma**

GÜTF Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji Bölümü ile Tıbbi Mikrobiyojoloji Bölümü laboratuvarlarında kan kültüründe üreyen *Candida* suşlarının tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testleri GÜTF Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın Mantar laboratuvarında yapılmıştır. *Candida* tür ve

antifungal duyarlılık sonuçları otomasyon sisteminden alınmıştır. Antifungal ajanlara duyarlılık sonuçları duyarlı, doz bağımlı duyarlı ve dirençli olarak belirtilmiştir.

Hastanede yatan hastalardan gönderilen kateter ve perifer kan kültürleri BacT/Alert (BioMerieux, France) otomatize kan kültürü sisteminde 7 güne kadar takip edilmiştir. Pozitif sinyal veren kan kültürlerinden koyun kanlı agara ve Eozin-Metilen-Blue (EMB) agara pasajlar yapılmıştır.

Kan kültüründe üreyen kolonilere gram boyama yapılarak ışık mikroskopunda 100'lük büyütmede incelenmiştir. Gram boyamada maya hücreleri görüldükten sonra Sabouraud Dextroz Agar besiyerine pasaj yapılmıştır. Üreyen *Candida* suşlarına germ tüp testi yapılarak serum içerisinde 2 saat inkübasyon sonunda germ tüp yapan suşlar *C. albicans*, yapmayanlar albicans dışı *Candida* olarak tanımlanmıştır. *Candida albicans* ve albicans dışı *Candida*'lara ID 32C (BioMerieux, France) maya tanımlama kiti ile tür tanımlaması yapılmıştır.

Antifungal duyarlılık testleri mikrodilüsyon yöntemi ile CLSI kriterleri kullanılarak yapılmıştır. CLSI kriterlerine göre flukonazol için MIC  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı, 16-32  $\mu\text{g/ml}$  doz bağımlı duyarlı,  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli, amfoterisin B için MIC  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı,  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli, itrakonazol için MIC  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı, 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  doz bağımlı duyarlı,  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli, kaspofungin için MIC  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı, vorikonazol için MIC  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı olarak kabul edilmiştir. Flukonazol, amfoterisin B, vorikonazol ve itrakonazol sınır değerleri CLSI belgesinden, kaspofungin için sınır değeri literatürlerden alınmıştır (174, 175).



### **3.6. Verilerin Analizi**

Kandidemi insidans hızı 1000 başvuru ve 1000 hasta günü üzerinden hesaplanmıştır. Veri girişi ve analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde uygun veriler tanımlayıcı istatistiklerle (sayı, yüzde olarak); ölçümle belirtilen veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farkın saptanmasında; ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Multivariate analizlerde Cox regresyon analizi ve Kaplan Meier survival analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. İnsidans ve Demografik Veriler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Temmuz 2009 –30 Haziran 2010 tarihleri arasında nozokomiyal kandidemi tanısı konulan toplam 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma süresince kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.94 vaka, insidans dansitesi 1000 yatış günü başına 0.021 vaka veya 10000 yatış günü başına 0.21 vaka olarak saptanmıştır.

Kandidemili 71 hastanın 33'ü kadın (%46.5), 38'i erkek (%53.5) olarak saptanmıştır. Erkek kadın oranı 1.15'ti. Kadın hastaların yaş ortalaması 36,93±32.07, erkek hastaların yaş ortalaması 33.57±30.23'tür. Hastaların %42.3'ü çocuk, %32.4'ü erişkin, %25,4'ü yaşlı grupta saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların hastaneye yattıktan itibaren hastanede kalış süresi ortalama 68.07±96.43 gün olarak bulunmuştur. Kandidemili hastalarda üreme hastaneye yatıştan ortalama 33.05±42.23 gün sonra saptanmıştır. Kandidemi öncesi hastaların %74.6'sında yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı. Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olan hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 38.37±49.36 gün olarak bulunmuştur. Kandidemi tespit edildiğinde ise hastaların %53.5'i yoğun bakım ünitesinde, %40.8'i dahili servislerde, %5.6'sı ise cerrahi servislerde yatmaktaydı. Kandidemili 71 hastanın 41'inde; böbrek yetmezliği, diyabet, solid tümör, lösemi, lenfoma, myelodisplastik sendrom ve nötropeni gibi altta yatan hastalıklar saptanmıştır.

Hastaların hastaneye yatıştaki tanıları arasında en sık görülenleri %22.5 nörolojik hastalıklar, %21.1 onkolojik hastalıklar, %15.5 gastrointestinal sistem hastalıkları olarak saptanmıştır. Kandidemili 71 hastanın demografik verileri ve klinik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Kandidemili hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri**

	*ortalama±SS	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
<b>Yaş ortalaması ± SS</b>	35.14 ± 30.92	71	100.0
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek		38	53.5
Kadın		33	46.5
<b>Yattığı servis</b>			
Yoğun Bakım Üniteleri		38	53.5
Erişkin		24	
Çocuk		14	
Dahiliye Servisleri		29	40.8
Erişkin		15	
Çocuk		14	
Cerrahi Servisleri		4	5.6
Erişkin		3	
Çocuk		1	
<b>Alta Yatan hastalıkları olanlar (**n=41)</b>			
Böbrek Yetmezliği		9	12.7
Diyabet		11	15.5
Solid Tümör		8	11.3

Lösemi	6	8.5
Lenfoma	1	1.4
Myelodisplastik Sendrom	2	2.8
Nötropeni	4	5.6
<b>Klinik Bulgular</b>		
Ateş	67	94.4
Titreme	16	22.5
Döküntü	3	4.2
Akut Respiratuvar Distres Sendromu	10	14.1
<b>**Medikal tedaviler</b>		
Total parenteral beslenme	31	43.7
Steroid kullanımı	17	23.9
Antibiyotik kullanımı	67	94.4
Antifungal kullanımı	20	28.2
İmmüsupresif kullanımı	11	15.5
<b>İnvazif Girişimler</b>		
Hemodiyaliz	7	9.9
Santral venöz kateter	50	70.4
Üretral kateter uygulaması	33	46.5
Mekanik ventilasyon	30	42.3
Abdominal cerrahi	19	26.8

\* SS: Standart Sapma    \*\* Hastaların kandidemi öncesi aldıkları tedaviler

\*\*\* n=Hasta sayısı

Kandidemili hastalarının %47.9'unda etken *C.albicans* iken %52.1'de *albicans* dışı *Candida*'lar saptanmıştır. *C.albicans* ve *albicans* dışı *Candida* üreyen hastaların hastanede kalış sürelerine bakıldığında istatistiksel analiz

yapılmamış olmak birlikte *albicans* dışı *Candida* üreyen hastaların daha uzun süre hastanede yattıkları saptanmıştır. Buna göre *C.albicans* ve *albicans* dışı *Candida* üreyen hastalarının demografik verileri tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. *C.albicans* ve *Albicans* dışı *Candida* hastalarının demografik verileri**

	<i>C.albicans</i> n(%)	<i>Albicans</i> dışı <i>Candida</i> n(%)	P
Hasta sayısı	34(47.9)	37(52.1)	
Cinsiyet			0.059
Erkek	14/34 (36.8)	24/37 (63.2)	
Kadın	20/34 (60.6)	13/37 (39.4)	
Yaş ortalama±SS*	41.61 ± 31.95	29.18 ± 29.11	
Hastanede kalış süresi ortalama±SS*	54.20 ± 52.74	80.81 ± 123.23	
Yoğun bakımda yatış öyküsü			0.100
Var	29(53.7)	25(46.3)	
Yok	5(29.4)	12(70.6)	

\*SS: Standart sapma

#### 4.2.Risk Faktörleri

Çalışmamızda kandidemi gelişen hastalarda en sık saptanan risk faktörleri; son 30 gün içerisinde antibiyotik kullanımı (%94.4), son bir ay içerisinde hastanede yatış (%93), yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (%74.6)

ve santral venöz kateter kullanımınıdır (%70.4). Kandidemili 71 hastanın risk faktörleri analizi tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Kandidemili hastaların risk faktörleri**

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Diyabet	11	15.5
Böbrek Yetmezliği	9	12.7
Solid Tümör	8	11.3
Lösemi	6	8.5
Lenfoma	1	1.4
Myelodisplastik Sendrom	2	2.8
Nötropeni (<500/mm <sup>3</sup> )	4	5.6
Son 30 gün içinde hastanede yatış öyküsü	66	93.0
Son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü	49	69.0
Yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü	53	74.6
Hemodiyaliz	7	9.9
Santral venöz kateter	50	70.4
Üretral kateter uygulaması	33	46.5
Mekanik ventilasyon	30	42.3
Total parenteral beslenme	31	43.7
Abdominal cerrahi	19	26.8
Antibiyotik kullanımı	67	94.4
Antifungal kullanımı	20	28.2
İmmüsupresif kullanımı	11	15.5
Kemoterapi	10	14.1

Kandidemi ile ilişkili tanımlanan tüm risk faktörleri *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile infekte olan hastalar için ayrıca değerlendirilmiştir. Bu risk faktörlerinden abdominal cerrahi, üretral kateter uygulaması ve son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü ile *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile infekte olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Abdominal cerrahi geçirenlerde 4.48 kat (% 95 güven aralığı:1.24-17.03,  $p=0.018$ ), üretral kateteri olanlarda 4.33 kat (% 95 güven aralığı:1.44-13.38,  $p=0.006$ ) daha fazla *C.albicans*, son 3 ay içinde hastanede yatan hastalarda 2.53 kat (% 95 güven aralığı:1.05-6.12,  $p=0.036$ ) daha fazla *albicans* dışı *Candida* görüldüğü saptanmıştır. Kandidemili hastalarda risk faktörlerinin ve altta yatan hastalıklarının *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* için dağılımı tablo 9'da gösterilmektedir.

**Tablo 9. *C.albicans* ve *Albicans* dışı *Candida* hastaların altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri**

Altta Yatan Hastalıkları ve Risk Faktörleri	<i>C.albicans</i> n(%)	<i>Albicans</i> dışı <i>Candida</i> n(%)	*RR (% 95 güven aralığı)	**P
Böbrek yetmezliği	4(44.4)	5(55.6)		1.000
Diyabet	7(63.6)	4(36.4)		0.332
Solid Tümör	5(62.5)	3(37.5)		0.467
Lenfoma	0(0.0)	1(100.0)		1.000
Miyelodisplastik Sendrom	0(0.0)	2(100.0)		0.494
Hemodiyaliz	3(42.9)	4(57.1)		0.548
Steroid Kullanım	7(41.2)	10(58.8)		0.586

Abdominal Cerrahi	14(73.7)	5(26.3)	4.48 (1.24-17.03)	<b>0.018</b>
Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı< 500/mm <sup>3</sup> )	0(0.0)	4(100.0)		0.116
Son 30 Gün İçinde Antifungal Kullanım	7(35.0)	13(65.0)		0.197
Son 1 Ay İçinde Hastanede Yatış	30(45.5)	36(54.5)		0.187
Son 3 Ay İçinde Hastanede Yatış	19(38.8)	30(61.2)	2.53 (1.05-6.12)	<b>0.036</b>
Kemoterapi	2(20.0)	8(80.0)		0.087
Santral Venöz Kateter	23(44.2)	29(55.8)		0.422
Üretral Kateter	22(66.7)	11(33.3)	4.33 (1.44-13.38)	<b>0.006</b>
Mekanik Ventilasyon	12(40.0)	18(60.0)		0.185
Total Parenteral Nutrisyon	18(58.1)	13(41.9)		0.156

\* RR: Rölatif Risk

\*\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı değer

Kandidemili hastalarda en sık görülen risk faktörü olan antibiyotik kullanımının detaylı analizi yapılmıştır. Buna göre kandidemi öncesi 30 gün içinde kullanılan en sık üç antibiyotik sırası ile sefalosporinler %60.6, karbapenemler %60.6 ve glikopeptidler %46.5 olarak bulunmuştur. *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile enfekte olan hastalarla kandidemi öncesi 30 gün içinde kullanılan tüm antibiyotikler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu antibiyotiklerden sadece piperasilin-tazobaktam kullanımı ile *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile enfekte hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı



fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Piperasilin tazobaktam kullanımı olan hastalarda 4.82 kat (% 95 güven aralığı:1.49-16.17,  $p=0.005$ ) daha fazla *C.albicans* görüldüğü saptanmıştır.

### 4.3. Klinik Belirtiler ve Diğer Enfeksiyonları

Kandidemi gelişen 71 hastanın % 94.4'ünde ateş saptanmıştır. Ateş ortalaması  $38.5 (\pm 0.73) ^\circ\text{C}$ , ateş süresi ortalama  $7.54(\pm 6.02)$  gündür. Hipotansiyon çocukların %20'sinde, erişkinlerin %17.4'ünde, yaşlıların % 22.2'sinde görülmüştür. Diğer klinik bulgulardan titreme, döküntü, ARDS sırasıyla hastalarda %22.5, %4.2 ve % 14.1 oranında görülmüştür.

Çalışma için yaptığımız tanımlarla uyumlu olarak hastaların %88.7'si primer kandidemi, %11.3'ü sekonder kandidemi olarak tanımlanmıştır. Primer kandidemi tanısı olanların % 41.3'ü kateter ilişkili primer kandidemidir. Sekonder kandidemili hastaların % 75'inde kaynak üriner sistem, %12.5'inde gastrointestinal sistem, %12.5'inde kardiyovasküler sistemdir.

Kandidemi tanısı konulmadan 30 gün önce ve kandidemi sırasında hastalarda en sık karşılaşılan enfeksiyonlar pnömoni, sepsis ve bakteriyemi olarak bulunmuştur. Hastaların, kandidemi tanısı öncesi 30 gün içindeki enfeksiyonları tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Kandidemi tanısı öncesi enfeksiyonlar**

Enfeksiyon	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Pnömoni	48	67.6
Sepsis	34	47.9
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (Bakteriyemi)	31	43.7
Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu	27	38.0
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	16	22.5
Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları	3	4.2
Diğer Enfeksiyonlar*	27	38.0

\*Diğer enfeksiyonlar: İntraabdominal enfeksiyon, santral sinir sistemi enfeksiyonu, nötropenik ateştir.

#### **4.4.Candida Türleri**

Çalışmaya alınan 71 hastanın 34'ünde (%47.9) etken *Candida albicans*, 37'sinde (%52.1) *albicans* dışı *Candida* türleri saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen tür olup (%47.9), bunu *C.parapsilosis* (%16.9), *C.tropicalis* (%15.5) izlemektedir. *Candida* türlerinin dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. Kan kültüründe izole edilen *Candida* türleri**

<b>Candida türleri</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Yüzdesi (%)</b>
<i>C.albicans</i>	34	47.9
<i>C.parapsilosis</i>	12	16.9
<i>C.tropicalis</i>	11	15.5
<i>C.glabrata</i>	3	4.2
<i>C.krusei</i>	3	4.2
<i>C.guilliermondii</i>	3	4.2
<i>C.kefyr</i>	3	4.2
<i>C.lusitaniae</i>	1	1.4
<i>C.rugosa</i>	1	1.4
Toplam	71	100.0

Yaş gruplarına göre *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,49). *C. albicans* pediatrik yaş grubunda %40, erişkin yaş grubunda %43.5, yaşlı grupta ise %66.7 olmak üzere bu grupta en sık görülen tür olarak saptanmıştır.

Kandidemili hastalar kaynağın kateter olup olmamasına göre tanımlandığında, kateter ilişkili primer kandidemi %33.8(24/71), kateter ilişkili olmayan primer kandidemi ve sekonder kandidemi ise toplam %66.1(47/71) olarak saptanmıştır. Kateter ilişkili primer kandidemi etkeni olarak %41.7(10/24) oranı ile en sık görülen tür *C. albicans* olarak saptanırken, *C. parapsilosis* %16.7(4/24) oranı ile ikinci sıklıkla saptanmıştır. Kateter ilişkili olmayan primer

kandidemi ve sekonder kandidemide ise en sık görülen tür %51.1(24/47) *C. albicans* iken *C. parapsilosis* %17.0(8/47) ve *C. tropicalis* %17.0(8/47) ikinci sıklıkla saptanmıştır. Kateter ilişkili primer kandidemi ile kateter ilişkili olmayan primer kandidemi ve sekonder kandidemi hastaların *Candida* tür dağılımı analiz edildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p=0.66).

#### **4.5.Antifungal Duyarlılık**

Çalışmaya alınan *Candida* suşlarının biri hariç tümünde antifungal duyarlılık testleri gerçekleştirilmiştir. Antifungal duyarlılık testlerinde amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin ve itrakonazol duyarlılığı test edilmiştir. 70 *Candida* suşu için amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı, 50 *Candida* suşunda kaspofungin duyarlılığı, 69 *Candida* suşunda da itrakonazol duyarlılığı bakılmıştır. Buna göre tüm *Candida* suşlarında flukonazol duyarlılığının düşük olduğu saptanmıştır. İtrakonazol duyarlılığı buna paralellik gösterirken vorikonazol duyarlılığının daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları**

	Duyarlı		*Doz Bağımlı Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Amfoterisin B	69	98.6			1	1.4
Flukonazol	48	68.6	8	11.4	14	20.0
Vorikonazol	60	85.7	6	8.6	4	5.7
Kaspofungin	49	98.0			1	2.0
İtrakonazol	50	72.5			19	27.5

\*Doz bağımlı duyarlılık sadece flukonazol ve vorikonazol için kullanılmıştır.

Ayrıca; *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol ve kaspofungin antifungal duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Amfoterisin B'ye direnç sadece bir *C. kefyr* suşunda %2.7(1/37) saptanırken, *Candida albicans* suşlarında hiç direnç saptanmamıştır. Flukonazol direnci *C. albicans* suşlarında %24.2(8/33) iken *albicans* dışı *Candida* suşlarında %16.2(6/37) olarak bulunmuştur. Kaspofungin direnci ise *C. albicans* suşlarında %5(1/20) iken, *albicans* dışı *Candida* suşlarında direnç hiç saptanmamıştır. *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* suşları arasında amfoterisin B, flukonazol ve kaspofungin antifungal duyarlılıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). İtrakonazol direnci *C. albicans* suşlarında %40.6(13/32) iken, *albicans* dışı *Candida* suşlarında %16.2(6/37) olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.032$ ). Vorikonazol direnci ise *C. albicans* suşlarında %12.1(4/33) iken,

*albicans* dışı *Candida* suşlarında direnç saptanmamış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.012$ ). Buna göre *C. albicans* suşlarında hem vorikonazol hem itrakonazol duyarlılığı, *albicans* dışı *Candida* suşlarına göre daha düşük olarak saptanmıştır.

*Albicans* dışı *Candida* türleri arasında amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol ve kaspofungin antifungal duyarlılıkları değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

#### **4.6.Tedavi**

Antifungal tedavi başlanan hastalarda, tedavinin kan kültüründe *Candida* üredikten ortalama  $0,5\pm 1.1$  gün sonra başladığı saptanmıştır. Kandidemili hastaların % 85.9'unun (58/71) tedavi aldığı, %14.1'inin (13/71) ise antifungal tedavi almadığı saptanmıştır. Kan kültüründe *Candida spp.* üremesi saptandıktan 48 saat içinde antifungal tedavi başlanan 58 hastada ölüm oranı %36.2(21/58) iken, 48 saat sonra antifungal tedavi başlanan 4 hastada ölüm oranı %25.0(1/4) olarak bulunmuştur. Buna göre 62 kandidemili hastada antifungal tedavi 48 saat içinde başlananlar ile 48 saat sonra başlananlar arasında ölüm ve sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=1.00$ ). Antifungal tedavi alan 62 hastanın % 62'sinde kandidemi tedavi edilmiştir. Tedavide en sık kullanılan antifungal ajanın %49.3 kaspofungin olduğu saptanmıştır. Kandidemi tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar ve süreleri, hastaların kendi hekimleri tarafından tedavi yanıtına ve *Candida* tür tanımlaması

ve antifungal duyarlılık test sonucuna göre belirlenmiş veya değiştirilmiştir. Kandidemi tedavisi için kullanılan antifungal ilaçlar ve ortalama kullanım süreleri tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13. Kandidemi için kullanılan antifungal ilaçlar ve ortalama kullanım süreleri**

<b>Antifungal İlaç</b>	<b>*Ortalama Kullanım süresi (gün) (Ortalama± SS)</b>
Amfoterisin B	15.13 ± 10.00
Flukonazol	9.86 ± 5.87
Vorikonazol	13.61 ± 7.89
Kaspofungin	11.20 ± 7.35

\*SS: Standart sapma

Santral venöz kateteri bulunan 52 hastanın kandidemi tanısı konulduktan sonra % 53.8’inde kateter çekilmiştir. Kateteri çekilen 28 hastanın %28.6’sı (8/28) ölmüş, %71.4’ü (20/28) sağ kalmış iken kateteri çekilmeyen 24 hastanın %50.0’si (12/24) ölmüş, %50.0’si (12/24) sağ kalmıştır. Buna göre kateteri çekilen ve çekilmeyen kandidemi hastaları arasında ölüm ve sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.194).

#### 4.7.Mortalite

Çalışmaya alınan 71 hastada toplam mortalite oranı %35.2(25/71), kandidemi ilişkili kaba mortalite oranı ise %33 olarak saptanmıştır. Yaş grupları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu farkın yaşlı gruptan kaynaklandığı, yaşlı grupta ölüm riskinin erişkin gruba göre 8 kat (%95 güven aralığı:1.61-43.90,  $p=0.004$ ) daha fazla olduğu saptanmıştır. Mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki tablo 14’te gösterilmiştir.

**Tablo 14. Mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki**

Risk Faktörleri	Ölüm n(%)	Sağ kalın n(%)	*P değeri n(%)	RR (%95 güven aralığı)
<b>Yaş</b>				
0-17 yaş	4(13.3)	26(86.7)	<b>0.001</b>	
18-64yaş	7(30.4)	16(69.6)		
≥65 yaş	14(77.8)	4(22.2)		
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	12(31.6)	26(68.4)	0.619	
Kadın	13(39.4)	20(60.6)		
<b>Altta Yatan Hastalık</b>				
Böbrek yetmezliği	4(44.4)	5(55.6)	0.711	
Diyabet	6(54.5)	5(45.5)	0.178	
Solid Tümör	4(50.0)	4(50.0)	0.440	
Lösemi	2(33.3)	4(66.7)	1.000	
Miyelodisplastik Sendrom	1(50.0)	1(50.0)	1.000	



Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı< 500/mm <sup>3</sup> )	1(25.0)	3(75.0)	1.000	
<b>Medikal Tedavi</b>				
Son 30 gün içinde Antibiyotik kullanımı	22(32.8)	45(67.2)	0.122	
Son 30 gün içinde Antifungal Kullanımı	6(30.0)	14(70.0)	0.783	
Steroid Kullanımı	7(41.2)	10(58.8)	0.572	
Kemoterapi	4(40.0)	6(60.0)	0.733	
İmmünespresif Kullanımı	6(54.5)	5(45.5)	0.178	
Son 1 ay içinde Hastanede Yatış	22(33.3)	44(66.7)	0.337	
<b>İnvaziv Girişim</b>				
Santral Venöz Kateter	20(38.5)	32(61.5)	0.410	
Üretral Kateter	20(60.6)	13(39.4)	<b>0.001</b>	10.15 (2.79-39.41)
Mekanik Ventilasyon	16(53.3)	14(46.7)	<b>0.03</b>	4.06 (1.30-13.07)
Total Parenteral Nutrisyon	12(38.7)	19(61.3)	0.624	
Abdominal Cerrahi	8(42.1)	11(57.9)	0.576	
Hemodiyaliz	3(42.9)	4(57.1)	0.691	

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı değer

\*\*RR:Rölatif Risk

Mortalite ile ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, üretral kateter kullanımı ve mekanik ventilasyon ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Üretral kateter kullanımının mortaliteyi 10.15

kat (%95 güven aralığı: 2.79-39.41, p=0.001) ve mekanik ventilasyonun ise 4.06 kat (%95 güven aralığı:1.30-13.07, p=0.03) artırdığı saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde yatmış hastalarda ölüm, yoğun bakım ünitesinde yatmamış hastalara göre 5.56 kat (%95 güven aralığı:1.05-39.16, p=0.042) daha fazla saptanmıştır.

Kandidemi ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek için “Kaplan Meier” sağ kalım analizi yapılmıştır. Risk faktörlerinden; altta yatan hastalıkların solid tümör ve lenfoma olması, antibiyotik kullanımı, immüsupresif kullanımı, üretral kateter uygulaması ile yaş grupları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu değerlere Multivariate Cox Regresyon analizi uygulanmıştır. Cox regresyon analizinde solid tümör, lenfoma, üretral kateter uygulaması anlamlı bulunmuştur. Mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki Multivariate Cox regresyon analizi ile tablo 15’te gösterilmiştir.

**Tablo 15. Multivariate Cox Regresyon analizi ile mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki**

<b>Risk faktörü</b>	<b>HR*</b>	<b>p değeri</b>
Solid Tümör	0.315	0.045
Lenfoma	0.007	0.001
Üretral Kateter Uygulaması	0.159	0.001

\*HR:Hazard Ratio

Kandidemili hastalarda *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım bakımından ve tüm *Candida* türleri arasında, ölüm ve sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım ilişkisi tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16. *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım ilişkisi**

<i>Candida</i> Türü	Ölüm n(%)	Sağ kalım n(%)	*P değeri n(%)
<i>C.albicans</i>	16(47.1)	18(52.9)	0.052
<i>Albicans</i> dışı <i>Candida</i>	9(24.3)	28(75.7)	

Çalışmamızda belirtilen kandidemi tedavi edilme tanımlarına göre tedavi edilenlerin %79.5'i sağ kalmış, %20.5'i ölmüş iken tedavi edilmeyenlerin %40.7'si sağ kalmış, %59.3'ü ölmüştür. Tedavi edilenler ile edilmeyenler arasında ölüm ve sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.02$ ).

## 5.TARTIŞMA

Nozokomiyal kandidemi insidansı 1980’li yıllardan 1990 yıllarının sonlarına doğru hızlı bir şekilde artış göstermiş ve sonraki yıllarda da bu insidansını korumaya devam etmiştir (176, 177). Uzun süreli kateter kullanımı ve geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların kullanımının artması, nadir görülen *C. glabrata* gibi *Candida* türleri için yeni kan kültür sistemleri ile daha sık tanımlayabilme gibi pek çok faktörün bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186). Ancak nozokomiyal kandidemi insidansının azaldığı veya değişmediğini gösteren bazı çalışmalar da rapor edilmiştir (187, 188). Kandidemi özellikli üçüncü basamak hastanelerde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Ülkemizde kandidemi insidansı ile ilişkili yapılmış çalışmalarda Çelebi ve ark.nın (189) 1997-2005 yıllarını kapsayan prospektif çalışmasında 1000 başvuruda 5.1 vaka, Yapar ve ark.nın (190) 2000-2003 yılları arasında yaptığı retrospektif çalışmasında 1000 başvuruda 0.56 vaka, Gültekin ve ark.nın (191) 2003-2009 yılları arasındaki retrospektif çalışmasında 1000 başvuruda 0.8 vaka (0.4-1) olarak saptanmıştır. Avrupa ve Amerika’da yapılmış çok merkezli, laboratuvara dayalı çalışmalarda ise kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.1-3.7 vaka (192, 193, 194, 195, 196), hastane bazlı çalışmalarda da 1000 başvuruda 0,09-5.1 vaka (197, 198, 199, 200, 201, 202, 203) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.94 vaka olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda kandidemi insidans dansitesi 10000 yatış günü başına 0.21 vaka olarak saptanmıştır. Ülkemizde Erdem ve ark.’nın (204) 2004-2007 yıllarını kapsayan gözlemsel çalışmasında kandidemi insidans dansitesi ortalaması

10000 yatış günü başına 0.58 (0.17-1.4) vaka olarak saptanmıştır. Dünya’da yapılmış olan çok merkezli, laboratuvara dayalı çalışmalarda kandidemi insidans dansitesi 10000 yatış günü başına 0.54-0.73 vaka (187, 193), hastane bazlı çalışmalarda ise 10000 yatış günü başına 0.2-0.9 vaka (188, 205, 206) olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki kandidemi insidansı ve kandidemi insidans dansitesi ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı merkezleri arasında da farklılık göstermektedir. Bunun önemli nedenleri arasında; tıbbi bakım ve eğitim programları için kaynakların farklı olması, hastanelerde enfeksiyon kontrol programlarının uygulanmasındaki zorluklar, yoğun bakım ünitelerinde çalışan sağlık çalışanlarının sınırlı sayıda olması, profilaktik ve ampirik antifungal tedavi kullanımındaki farklılıklar olduğu düşünülmektedir.

Kandidemilerin artan sıklığı ve yüksek mortalite ile seyretmesi, hastalığın erken ve doğru tanımlanmasını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada kandidemi ilişkili önemli risk faktörleri saptanmıştır (50, 61, 67, 78). Ancak risk faktörleri merkez ve hasta özelliklerine, uygulanan medikal tedavilere ve invaziv girişimlere, yapılan cerrahi işlemlere, kullanılan antifungal ajanlara ve antibiyotiklere göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda kandidemi ilişkili risk faktörleri arasında en sık antibiyotik kullanımı (%94.4), son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü (%93), yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (%74.6), santral kateter uygulaması (%70.4) ve son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü (%69.0) olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalarda, kandidemi ilişkili risk faktörleri arasında en sık olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%95.6), santral kateter uygulaması (%97.8), mekanik ventilasyon (%64.4) ve üriner kateter

uygulaması (%73.3) yaklaşık olarak benzer oranlarda saptanmıştır (207, 208, 209, 210, 211, 212). Bu çalışmalarda kandidemi risk faktörleri arasında antibiyotik kullanım oranları dışındaki risk faktörleri oranları, bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlardan yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin, bizim merkezimizdeki hastaların altta yatan hastalık dağılımı ve girişimsel süreçlerdeki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamız gözlemsel, laboratuvara dayalı bir çalışma olduğu için kandidemi ilişkili bağımsız risk faktörleri saptanamamıştır. Ülkemizden Yapar ve ark.'nın (190) 2010 yılında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında kandidemi gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; üretral kateter uygulaması, önceden antibiyotik kullanımı, eritrosit süspansiyon transfüzyon ve parenteral nütrisyon olarak saptamışlardır. Bassetti ve ark.'nın (213) prospektif vaka kontrol çalışmasında ise kandidemi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; hastanede kalış süresi, santral venöz kateter uygulamaları, öncesinde kandidemi veya bakteriyemi, parenteral nütrisyon ve kronik renal yetmezlik olarak bulmuşlardır. Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer şekilde yukarıda tanımlanan risk faktörleri gibi bir çok bağımsız risk faktörü saptanmıştır (214, 215).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaş (216, 217), altta yatan hematolojik malignite (218, 219), antifungal ajanlarla karşılaşma (220, 221), başta vankomisin ve piperasilin-tazobaktam olmak üzere antimikrobiyal ajanlarla karşılaşma (222) gibi faktörlerin, kandidemi etkenleri arasında özellikle *albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığını artırdığı bulunmuştur. Bunun sonucu olarak, kandidemi etkenleri arasında özellikle *albicans* dışı *Candida* suşlarının, farklı risk faktörleri ile ilişkili

olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kandidemili hastalarda risk faktörleri *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* izole edilen hastalarda ayrıca analiz edilmiş; abdominal cerrahi ve üretral kateter uygulamasının *C.albicans* görülme riskini, son 3 ay içinde hastane yatış öyküsünün ise *albicans* dışı *Candida* görülme riskini artırdığı saptanmıştır. Ülkemizde, Taşdelen Fışkın ve ark.'nın (223) yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak total parenteral beslenmenin *C. parapsilosis* yerine *C. albicans* riskini artırdığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda kandidemi de *albicans* dışı *Candida* etken olduğunda antibiyotik kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu, özellikle de piperasilin-tazobaktam kullanımının ve vankomisin kullanımının *C. krusei* ve *C. glabrata* ile kandidemi riskini artırdığı saptanmıştır (224). Bizim çalışmamızda ise yapılan çalışmalardan farklı olarak piperasilin-tazobaktam kullanımının *C. albicans* ile kandidemi riskini artırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda kandidemili hastaların %47.9'unda *C. albicans*, %52.1'inde *albicans* dışı *Candida* etken olarak saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen etkidir. Bunu ikinci sırada *C. parapsilosis* (%16,9), üçüncü sırada *C. tropicalis* (%15.5) izlemektedir. Daha nadir görülen türlerden *C. glabrata* (%4.2), *C. krusei* (%4.2), *C. guilliermondii* (%4.2), *C. kefyr* (%4.2), *C. lusitaniae* (%1.4) ve *C. rugosa* (%1.4)'da çalışmamızda saptanan diğer *Candida* türleridir. Pfaller ve ark.nın (225) 1997-1999 yılları arasında yaptıkları, Türkiye, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika gibi geniş bir coğrafi dağılımı kapsayan çok merkezli bir çalışmada en sık saptanan dört *Candida* türüne bakıldığında Latin Amerika ülkelerinden elde edilen verilerde *C. albicans*

%45, *C. parapsilosis* %25, *C. tropicalis* %16, *C. glabrata* %6'dır. Bizim çalışmamızın verileri ile bu verileri benzerlik göstermektedir.

Erişkin ve çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak kandidemi etkenleri arasında en sık *C. albicans* görülmektedir (33, 187, 226). Son 20 yılda tanımlanan bir çok risk faktörü *albicans* dışı *Candida* türlerinin özellikle de *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*'in artışına neden olurken (227, 228, 229) öte yandan tanımlanan bazı risk faktörlerinin ise kandidemi etkeni *albicans* dışı *Candida* türlerinin artışından sorumlu olmadığı gösterilmiştir (230, 231). Birçok merkezde kandidemi etkeni *C. albicans* sıklığı azalma gösterirken, *albicans* dışı *Candida* türlerinde artma eğilimi olduğu görülmüştür (224, 232, 233).

Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak en sık *C. albicans* saptanmıştır. Ülkemizden yapılmış diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (53, 190, 191, 204, 223, 234). Çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışma olan Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry (PATH-Alliance) verilerinin kullanıldığı bir çalışmada ve Güney Kore'de çok merkezli, prospektif bir çalışmada kandidemi etken dağılımı bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur (235, 236). Çalışmamızdan farklı olarak bazı çalışmalarda ise en sık kandidemi etkeni olarak *C. parapsilosis* sonrasında *C. albicans* ve *C. tropicalis* olarak saptanmıştır (207, 237). Bu çalışmalarda *C. parapsilosis* sıklığındaki artış santral venöz kateter kullanımının artması ile ilişkilendirilmiştir. Fujitani ve ark.'nın (238) yaptığı başka bir çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*'nın %28 olarak eşit oranlarda kandidemi etkeni olduğu bulunmuştur.



Çalışmamızda kandidemi etkeni olan *albicans* dışı *Candida* türlerinin dağılımı analiz edildiğinde en sık görülen etken *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak *albicans* dışı *Candida* türleri arasında en sık *C.tropicalis* saptanmıştır (190, 204, 223). Arslan ve ark.'nın (234) yaptığı çalışmada ise en sık karşılaşılan *albicans* dışı *Candida* türü *C. sake* olarak saptanmıştır. Bu çalışmada *C. sake*'nin sık görülme nedeni olarak hastanenin yenidoğan ünitesinde meydana gelen bir salgın olduğu belirtilmiştir. Hastanemizde Dizbay ve ark.'nın (239) yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları bir çalışmada, kandidemilerde en sık *C. parapsilosis* etken olarak saptanmış ve bunların bir kısmının enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmamasından kaynaklanan bir salgın sonucu olduğu gösterilmiştir. *C. parapsilosis*'in sağlık çalışanların ellerinde bulunabilmesi ve nozokomiyal bulaşı nedeniyle özellikle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterince uygulanmadığı yerlerde insidansının arttığı görülmektedir. Kuzey Amerika dışında, çocuk yaş gruplarında yapılan çalışmalarda bizim bulgularımıza benzer şekilde *albicans* dışı *Candida*'lar arasında *C.tropicalis* ile birlikte en yaygın tür *C. parapsilosis* olarak görülmektedir (212, 224, 225, 240). Çalışmamızda, *albicans* dışı *Candida* türleri arasında en sık saptanan *C. parapsilosis* için en önemli risk faktörü, santral venöz kateter kullanımı olarak bilinmektedir. Çalışmamızda yapılan diğer çalışmalardan (240) daha az sıklıkla santral venöz kateter kullanımı olmasına karşın *C. parapsilosis*'in önemli bir etken olarak saptanmasının çocuk yaş grubu hasta sayımızın fazla olması ve enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulamaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda katetere ilişkili kandidemilerde *C. albicans*'tan sonra ikinci sıklıkla *C. parapsilosis* (%16.9) saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada (190) ve diğer ülkelerden yapılmış çalışmalarda da (108, 213) bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu durum *C. parapsilosis*'in yabancı cisimlere adezyonu, biyofilim oluşturma özelliği, sağlık çalışanlarının ve hastanın cildinde sıklıkla kolonize olması ile açıklanabilir (241). Bizim çalışmamızda *C. parapsilosis* ikinci sıklıkla görülmesinin nedeni invaziv girişimlerde enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda (242, 243) malignite, nütropeni ve diyabetin kandidemi etkeni *C. tropicalis* görülme oranını artırdığı gösterilmiş, yapılan bir çalışmada (244) ise bunların olmadığı durumlarda ve tüm yaş gruplarında da *C.tropicalis* görülme oranlarının artmakta olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda *C.tropicalis* (%15.5) kandidemi etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizden yapılmış bazı çalışmalarda *C. tropicalis* oranları bizim çalışmamıza benzer bulunmuş (53, 189, 191, 245), bazı çalışmalarda ise düşük saptanmıştır (246, 247, 248) . Çalışmamızdaki *C. tropicalis* oranları Güney Amerika, Doğu Asya (211), Güneydoğu Asya (249), Ortadoğu (250), Brezilya (196) gibi ülkelerde yapılan çalışmalara benzer iken Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerindeki yapılmış çalışmalardan (192, 225, 251, 252) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda *C. tropicalis* oranlarımızın yüksek olması kandidemili hastalarda önceden antifungal tedavi kullanımının düşük olması ve coğrafik özellikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.guilliermondi* ve *C.kefyr* kandidemi etkeni olarak eşit oranlarda (%4.2) saptanmıştır.

*C.glabrata* ilişkili kandidemi gelişiminde flukonazol kullanımının önemli olduğu gösterilmekle birlikte, yaş ve antibiyotik kullanımının da önemli faktörler olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (216, 222). Çalışmamızda *C.glabrata* kandidemi etkeni olarak %4.2 oranında saptanırken, ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda %4.8 ile %12 arasında farklı oranlarda bulunmuştur (53, 190, 191, 253). Kandidemi etkeni olan *C.glabrata* oranları Amerika’da yapılmış bir çalışmada (224) bizim oranlarımızdan yüksek, Avrupa ülkeleri ve Latin Amerika’daki çalışmalarda ise bizim çalışmadaki gibi düşük saptanmıştır (201, 233, 254). Çalışmamızda, antibiyotik kullanımının yüksek olmasına rağmen genel olarak antifungal kullanımının az olması, coğrafik ve hasta özelliklerine bağlı *C. glabrata* oranlarının düşük olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda flukonazole intrensek dirençli tür olan *C. krusei* % 4.2 oranında saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda *C. krusei* kandidemisi gelişimine, öncesinde azol grubu antifungal ajanlarla karşılaşmanın neden olduğu gösterilmiştir (101, 221). Ülkemizden yapılmış çalışmalarda *C. krusei* kandidemi etkeni olarak %0,7 ile %7 arasında farklı oranlarda saptanmıştır ( 53, 110, 189, 190, 191, 246, 255, 256). Diğer ülkelerde yapılmış çok merkezli laboratuvara dayalı çalışmalarda (194, 257, 258, 259, 260) kandidemi etkeni *C. krusei* %1 ile %10.6 arasında bildirilirken, hastane bazlı çalışmalarda (261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269) ise %0.7 ile %6 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda *C. krusei*’nin oranlarının kandidemili

hastalarda az görülmesinin, antifungal kullanımının yaygın olmaması ve coğrafik özelliklerle açıklanabileceği düşünülmektedir

Antifungal duyarlılık testlerinin rutin uygulanmasının, tedavi seçiminde ve lokal direncin monitörize edilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir (270, 271). *Candida* türünün duyarlı olduğu bilinen antifungal tedaviye başladıktan sonra gelişen tedaviye yanıtızsızlık durumunda veya sonrasında gelişebilecek direncin değerlendirilmesinde antifungal duyarlılık testlerinin önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda *Candida* türlerinin biri hariç hepsine antifungal duyarlılık testi yapılmıştır. Buna göre tüm *Candida* suşları arasında en fazla direnç itrakonazolde (%27.5) sonrasında sırası ile flukonazol (%20), vorikonazol (%5.7), kaspofungin (%2) ve amfoterisin B'de (%1.4) bulunmuştur. *C. albicans* türlerinde flukonazol direnci %24.2, itrakonazol direnci %40.6, vorikonazol direnci %12.1 saptanırken, *albicans* dışı *Candida* türlerinde flukonazol direnci %16, itrakonazol direnci %16.2 bulunmuştur, vorikonazol direnci ise hiç saptanmamıştır. Buna göre itrakonazol ( $p=0.032$ ) ve vorikonazolde ( $p=0.012$ ) *C. albicans* duyarlılığının azaldığı söylenebilir. *C. albicans* kandidemilerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan antifungal olan flukonazol ve diğer azol grubu ajanlar için antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekli olabileceği, çalışmamızdaki antifungal duyarlılık sonuçlarına göre tüm *Candida* türlerinde amfoterisin B ve kaspofungin güvenli bir şekilde kandidemi tedavisinde kullanılabilceği, yan etkileri az, maliyeti düşük ve yaygın kullanılan flukonazolün kandidemi tedavisinde kullanımında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada (272) çalışmamızdan farklı olarak *Candida* türlerinde flukonazol ve itrakonazol direnci %10 iken

amfoterisin B direnci hiç saptanmamıştır. Aynı çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci %2.2, itrakonazol direnci %7.5 iken *albicans* dışı *Candida*'larda flukonazol direnci %11.4, itrakonazol direnci % 10.3 olarak düşük oranlarda saptanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında tüm *Candida* türlerinde Cisterna ve ark.'nın (273) yaptığı çalışmada flukonazol direnci %6.32, amfoterisin B direnci hiç saptanmamış, Bedini ve ark.'nın (205) yaptığı çalışmada amfoterisin B direnci %1, flukonazol direnci %4.2, itrakonazol direnci %5.3, Takakura ve ark.'nın (274) yaptığı çalışmada ise flukonazol direnci %7.8, itrakonazol direnci %18.7, vorikonazol direnci %7.1 olarak saptanmış olup, amfoterisin B direnci saptanmamıştır. *Candida* türlerinde duyarlılıkların değerlendirildiği çalışmalardan Kuzucu ve ark.'nın (275) yaptığı çalışmada tüm *Candida* türlerinde flukonazol duyarlılığı %96, Barchiesi ve ark.'nın (276) yaptığı çalışmada flukonazol duyarlılığı %97, itrakonazol duyarlılığı %95, amfoterisin B duyarlılığı %100, Matta ve ark.'nın (277) yaptığı çalışmada ise vorikonazol, flukonazol ve amfoterisin B duyarlılık oranları %97, itrakonazol duyarlılığı %81 saptanmıştır. Sadece son çalışmada itrakonazole duyarlılık oranı çalışmamıza benzer bulunmuştur. Antunes ve ark.'nın (278) yaptığı çalışmada ve başka çalışmalarda (279, 280) ise *Candida* türlerinde antifungal ajanlara direnç saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere *Candida* türlerindeki antifungal direnç oranları farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki antifungal ajanlara direnç oranlarımızın bu çalışmalara göre yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda flukonazol direnci %20.0 bulunmuş olup Avrupa, Kuzey Amerika ve Latin Amerika'daki yapılmış benzer çalışmalardan yüksek olarak

saptanmıştır (106, 107, 196, 201, 280, 281, 282). Rodero ve ark.'nın (283) kandidemili çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde flukonazol ve itrakonazol direnci yüksek bulunmuş olup, tüm kandidemili hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada (284) ise tüm *Candida* türlerinde flukonazole ve itrakonazole yüksek duyarlılık saptanmışlardır. Çalışmamızda tüm *Candida* türlerinde ve *C. albicans*'ta flukonazol direncinin yüksek olması nedeniyle kandidemi tedavisi verilecek hastalarda *Candida* tür tanımlamasının ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızdaki suşlara moleküler analiz yapılamadığından nozokomiyal bulaş sonucu identik suş olup olmadığı bilinmemekte ve eğer yapılabilsen belki dirençli suşlar bir veya birkaç klondan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kandidemi kaba mortalite oranı %33 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalarda (196, 207, 285, 286, 287, 288) kaba mortalite oranları %30-81 gibi değişik oranlarda bildirilmekte, bazı çalışma raporlarında ise atfedilen mortalite oranları %5-71 olarak saptanmıştır (196, 288). Çalışmamızda saptanan kandidemi kaba mortalite oranlarının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının erken ve uygun antifungal tedavi başlanması ve hastaların altta yatan hastalıklarının daha hafif oluşu, kullanılan antifungal ajanlara intrinsek dirençli veya duyarlılığı azalmış ve mortalitesi yüksek olan kandidemi etkeni *Candida* tür oranlarımızın düşük olması ile ilişkili düşünülmektedir.

Kandidemide mortalitenin önlenmesi için erken antifungal tedavi başlanması yanında risk faktörlerinin de önceden belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızda kandidemi risk faktörleri ile mortalite arasında ilişki

değerlendirilmiştir. Mekanik ventilasyon ve üretral kateter uygulamalarının mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Conde-Rosa ve ark.'nın (207) yaptığı çalışmada üretral kateter kullanımı ve mekanik ventilasyonun mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda risk faktörlerinden solid tümör, lenfoma ve üretral kateter uygulaması ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmasına rağmen mortaliteyi artırmadığı bulunmuştur.

Yapılmış birçok çalışmada yüksek APACHE II skoru (289, 290), hastanede kalış süresinin uzun olması (178), antifungal tedavinin gecikmesi veya uygun olmaması (74, 265, 291), nötropeni (71, 210, 225, 292), santral venöz kateterin çıkartılmaması, hastanın şokta olması (293) gibi durumların kandidemiye bağlı mortaliteyi etkileyen risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak kandidemi için antifungal tedaviye 48 saat önce veya sonra başlanması, nötropeni varlığının ve santral venöz kateterin çıkartılmasının mortaliteye etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda ve diğer başka çalışmalarda (72, 110, 294) *albicans* dışı *Candida*'lar ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Viscoli ve ark.'nın (295) yaptığı EORTC “European Organization for Research and Treatment of Cancer” çalışmasında; *C. glabrata*'nın yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu, mortalite ile altta yatan hastalığının ciddiyeti ve ileri yaş, hematolojik hastalar arasında allojenik kemik iliği nakli, septik şok ve antifungal profilaksi uygulanmaması ile mortalite arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda *albicans* dışı *Candida*'lar %52.1 oranında saptanmıştır. *Albicans* dışı *Candida*'ların artması ve bunların bazılarının kandidemi tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlara dirençli olması

mortalite ile arasındaki ilişkiyi gündeme getirmiştir. Çalışmamızda *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida*'lar ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada (204,223) benzer şekilde *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* ile gelişen kandidemili olgularında mortalite açısından farkı saptanmamıştır. Krcmer ve Banes'nin (296) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Dimopoulos ve ark.'nın (297) yaptığı çalışmada ise *albicans* dışı *Candida* kandidemili hastalarda bizim çalışmamızdan farklı mortalitenin arttığı saptanmıştır.

Kandidemi için başlangıçtaki uygun antifungal tedavinin gecikmesinin, hastanede kalış süresini ve prognozu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (146, 298, 299). Yapılan bir çalışmada kan kültüründe *Candida* üremesi saptandıktan sonra uygun antifungal tedavinin 12 saatten sonra başlanmasının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (265). Bizim çalışmamızda kan kültüründe *Candida* üremesi saptandıktan ortalama 0.5-1.1 gün sonra antifungal tedavi başlanmıştır. Çalışmamız laboratuvara dayalı, gözlemsel bir çalışma olup kandidemili hastaların antifungal tedavileri kendi doktorları tarafından başlandığı için antifungal tedavi başlama zamanı günlük hesap edilmiştir. Kandidemili hastalarda antifungal tedavi başlama zamanı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde antifungal tedaviye iki gün önce başlanan ile iki gün sonra başlanan hastalar arasında ölüm ve sağ kalım açısından fark bulunmamıştır ( $p=1.00$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda hastanemizde yatan hastalarda gelişen kandidemilerin epidemiyolojisi ve risk faktörleri araştırılmış olup ülkemizde ve dünya literatüründe yapılmış bazı çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda kandidemi etkeni en sık *C. albicans* olup bunu *C. parapsilosis* ve *C.*



*tropicalis* izlemektedir. Antifungal ajanlara duyarlılığın azalmış olduğu ve intrinsek dirençli nadir görülen *Candida* türlerinin merkezimizde henüz sorun oluşturmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda saptanan kandidemi risk faktörlerinin, kandidemi gelişme riski olan hastaların önceden belirlenmesinde, preemtif ve profilaktik antifungal tedavi başlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda saptanan kandidemi risk faktörleri göz önüne alındığında hastanemizde akılcı antibiyotik kullanımı, gereksiz ve uygunsuz invaziv girişimlerin azaltılması ile kandideminin önlenebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kandidemi etkeni *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları incelendiğinde flukonazol ve itrakonazol direncinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu yüksek direnç oranlarının nedenini açıklayabilecek ayrıntılı analizler yapılamamıştır. Sonuçta kandidemi etkeni *Candida* suşlarının antifungal duyarlılık sonuçlarına göre merkezimizde kandidemi tedavisinde yan etkisi ve maliyeti düşük, yaygın kullanılan flukonazolün kullanımında dikkatli olunması gerektiği, kandidemi etkeni *Candida* suşları için tür tanımlamasının ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımızda, azol direncinin yüksek saptanması nedeniyle direncin takibinde hastanemizde de bu çalışmaların sürekli yapılmasının gerekli olabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1) Çalışmamızda merkezimizdeki kandidemi insidansı ve insidans dansite yoğunluğunun ülkemizde yapılmış çalışmalara ve literatürde yapılmış bazı çalışmalara benzer olarak saptanmıştır.

2) Kandidemi ile ilişkili en sık görülen risk faktörünün antibiyotik kullanımı (%94.4) olduğu saptanmıştır. Diğer sık görülen risk faktörleri bir ay içinde hastanede yatış öyküsü (%93), santral kateter uygulaması (%70.4), son üç ay içinde hastanede yatış öyküsü (%69.0) ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (%68.6) olarak bulunmuştur. Bu da akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini ortaya koymaktadır.

3) Kandidemi hastalarında risk faktörleri, *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* üreyen hastalara göre bakıldığında abdominal cerrahi, üretral kateter uygulaması ve piperasilin tazobaktam kullanımının *C.albicans* görülme riskini artırdığı, buna karşın son üç ay içinde hastane yatış öyküsünün ise *albicans* dışı *Candida* görülme riskini artırdığı saptanmıştır.

4) Kandidemili hastaların %47.9'unda *C. albicans*, %52.1'inde *albicans* dışı *Candida*'lar etken olarak saptanmıştır. Literatürdeki ve ülkemizdeki çalışmalara benzer şekilde merkezimizde de *albicans* dışı *Candida*'lar sık görülmektedir. Bu sonuçlar kandidemili hastalarda *albicans* dışı *Candida*'lar için risk faktörlerinin ve antifungal tedavi seçeneklerinin önemini gündeme getirmektedir.

5) Çalışmamızda *C. albicans* en sık görülen kandidemi etkeni olmakla birlikte ikinci sırada *C. parapsilosis* (%16,9), üçüncü sırada *C. tropicalis* (%15.5) saptanmıştır. Daha nadir görülen türler olan *C. glabrata* (%4.2), *C. krusei* (%4.2), *C.guilliermondii*

(%4.2), *C.kefyr* (%4.2), *C.lusitaniae* (%1.4) ve *C.rugosa* (%1.4) daha düşük oranlarda saptanmıştır.

6) *C. parapsilosis* kandidemili hastalarda en sık izole edilen *albicans* dışı *Candida* etkeni olmuştur. Ayrıca katetere bağlı kandidemili hastalarda *C. albicans*'tan sonra ikinci sıklıkla saptanmıştır. Hastanemizde santral venöz kateter uygulamasının azaltılması, kateter takılması sırasında ve bakımında sağlık çalışanların eğitilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının *C. parapsilosis* oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir.

7) Çalışmamızda *C. tropicalis*, *albicans* dışı *Candida*'lar arasında ikinci sıklıkta görülmektedir. Kandidemili hastalarda önceden antifungal kullanımının az olması ve coğrafik özelliklere bağlı olarak *albicans* dışı *Candida* türleri içinde sıklıkla karşılaşılan etken olduğu düşünülmektedir.

8) Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak nadir görülen, antifungal ajanlara intrinsek dirençli veya duyarlılığı azalmış türler merkezimiz için henüz sorun oluşturacak sıklıkta olmadığı görülmüştür.

9) Çalışmamızda izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarına bakılmış ve flukonazol ve itrakonazole yüksek oranda direnç saptanmıştır. Özellikle *C. albicans*'ta direnç, *albicans* dışı *Candida*'lara göre daha fazla bulunmuştur. Bu durum merkezimizde kandidemi tedavisinde toksisitesi ve maliyeti az, kullanımı kolay ve sıklıkla tercih edilen flukonazolün kullanımının kısıtlamasının, kandidemilerden izole edilen *Candida*'ların tür tanımlamasının ve antifungal duyarlılıklarının yapılmasının gerekli olduğunu düşündürmüştür.

10) Bu çalışmada kandidemili hastalarda kaba mortalite oranı %33 olarak saptanmış olup literatürdeki çalışmalardaki oranlara benzer, hatta biraz düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin merkezimizde kandidemili hastalarda tanının erken konulması ve uygun antifungal tedavi başlanması ile ilişkili olabileceği gibi altta yatan hastalık dağılımları farklılığı ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

11) Çalışmamızda kandidemi risk faktörlerinden mekanik ventilasyon ve üretral kateter uygulamalarının mortaliteyi artırdığı, antifungal tedaviye 48 saat önce ve sonra başlanması, nütropeni, santral venöz kateterin çıkartılması, kandidemi etkeninin *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* olmasının mortaliteyi değiştirmedeği saptanmıştır. Mekanik ventilasyon ve üretral kateter gibi invaziv girişim alan hastaların, kandidemi açısından yakın takip gerektirdiği düşünülmektedir.

12) *Candida spp.* tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de önemli bir nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonu etkenidir. Her merkezin, kandidemi ile ilişkili kendi epidemiyolojik verilerini bilmesi ve izlemesi, kendi önleyici ve tedavi stratejilerini belirlemesi açısından önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Uzun Ö. Hastane infeksiyonları: Tanımlar. Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane infeksiyonları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:35-7.
2. Edmond MB, Wenzel RP. Organization for infection control. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, 2988-2991.
3. Noskin GA. Nosocomial infections. Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR (eds). The biologic and clinical basis of infectious diseases fifth ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1997; 382-395.
4. Çelebi G, Pişkin N, Aydemir H, Öztoprak N, Külah C, Demiroğlu Y. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları sürveyansı. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006; 10: 182-90.
5. Erdinc FS, Yetkin MA, Ataman HC, Yucel M, Karakoc AE, Cevik MA et al. Five-year surveillance of nosocomial infections in Ankara Training and Research Hospital. J Hosp Infect 2006; 64: 391-6
6. Şener K, Kılıç A, Açikel CH, Kızılkaya B, Bozkurt T, Gündüz Ş. Hastanemize ait iki yıllık hastane infeksiyon hızlarının karşılaştırılması. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2004; 8: 49.
7. Pottinger JM, Herwaldt LA, Perl T. Basics of Surveillance-An Overview. In: (Herwaldt LA, Decker MD, eds) A Practical Handbook for Hospital Epidemiologists. SLACK Inc, NJ. 1998; 59-78.

8. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US Hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
10. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editör. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1659-1702.
11. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-8.
12. Platt R, Goldmann DA, Hopkins CC. Epidemiology of nosocomial infections. In: *Infectious Diseases*. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. 2nd ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia. 1998; 108-122.
13. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Bertinato L, Concia E, Cookson B, et al. Considerations for a WHO European strategy on health-care-associated infection, surveillance, and control. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 242-250.
14. Esen Ş, Leblebicioğlu H, Study Group. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicenter 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36 (2): 144-148.

15. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive Care Med* 1994; 20:1-4.
16. Willke A, Başkan S, Palabıyıkoglu İ, Erdem B, Köse T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde 1992-1998 Yıllarında Gözlenen Hastane Enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 31-7.
17. Özçetin M, Ulaş Saz E, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane Enfeksiyonları; Sıklığı ve Risk Faktörleri. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009; 3: 49-53.
18. Alpat SN, Erben N, Kartal E, Özgüneş İ, Akşit F, Şenocak B, et al. ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2005-2006 yılları arasında görülen hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2006;10(Ek 1):59.
19. Erdiñ FŞ, Yetkin MA, Bulut C, Hatipođlu Ç, Yıldız E, Karakoç E, et al. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005 yılında saptanan hastane enfeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2006;10(Ek 1):72.
20. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-44.
21. Richard MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in

combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.

22. Çetinkaya Şardan Y, Aşçıoğlu S, Büke Ç, Esen Ş, İnan D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonlarının prevalansı: Çok merkezli bir nokta prevalans çalışması. *Hastane infeksiyonları Dergisi* 2006;10(Ek 1):33.
23. Bakır M, Soysal A. Pediatrik Hastalarda Nozokomiyal İnfeksiyon Kontrolü, *Türkiye Klinikleri, Pediatri (Özel Sayı)* 2004; 2(3): 318-26.
24. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-3.
25. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 479.
26. Widmer AF. Infection control and prevention strategies in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 20: 7-11.
27. Öncül O. Hastane Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlar Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2008; 575-76.
28. Pittet D. Nosocomial bloodstream infection. In: Wenzel RP (ed). *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1997: 711-69.



29. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068-78.
30. Durmaz B, Durmaz R, Otlu B, Sönmez E. Nosocomial infections in a new medical center, Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:534-6.
31. Akalın H, Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: Risk faktörleri ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5; 5-16.
32. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
33. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309.
34. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27: 520–32.
35. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 582-602.

36. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 131-40.
37. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
38. Maki DG. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS (Eds), *Hospital Infections*, 3rd ed, Boston Little, Brown, 1992.
39. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155:1177.
40. Yalçın AM. Nosokomiyal sepsis: Risk faktörleri, hastanede yatış süreleri, ek maliyet, prognozu etkileyen faktörler ve mortalite. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 230-6.
41. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *SEMIUC. Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-95.
42. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530.
43. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 19-24.

44. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan TB, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; 91(3): 86-89.
45. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. *KLİMİK Der* 2000; 13: 28-31.
46. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
47. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2000; 14: 71-8.
48. Wey SB, Mori M, Pfaller MA. Hospital acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2642-5.
49. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl.2): 8-24.
50. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9(4): 499-511.
51. Beck-Sague CM, Jarwis WR. National Nosocomial Infections Surveillance System: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
52. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in

- species distribution and fluconazole susceptibility of blood-stream isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl 1): 11-23.
53. Bakır M, Çerikçioğlu N, Barton R, Yağcı A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006; 114: 601-10.
54. Calderone RA. Introduction and historical perspectives. In: Calderone RA, ed. *Candida* and Candidiasis. 1st ed. Washington D.C.: American Society for Microbiology Pres, 2002: 3-13.
55. Puzniak L, Teustch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 628-633.
56. Bassetti M, Ringi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.
57. Kullberg BJ, Filler SG. Candidemia. In: Calderone RA, ed. *Candida* and Candidiasis. 1 st ed. Washington D.C.: American Society for Microbiology Press; 2002: 327-340.
58. Ener B. İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2007; 11: 5-7.
59. Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal infeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, editörler. Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar Kitabı'nda. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2006: 141-146.

60. Yapar N, Şener A, Kuruüzüm Z, Yücesoy M, Yüce A. Bir üniversite hastanesinde bir yıllık dönemde izlenen invazif fungal infeksiyonların değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2005; 18: 67-70.
61. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1455-1460.
62. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis* 1996; 22: S112-118.
63. Çerikçioğlu N. *Candida* Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2008; 2411-26.
64. Rinaldi G.M. Biology and pathogenicity of *Candida* species. In: Bodey P.G (ed). *Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York: Raven Press; 1993: 1.
65. Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. In: Ajello L, Hay JR (eds). *Topley and Willson's Microbiology and Microbial Infections*. Vol. 4. *Medical Mycology*, New York: Oxford University Press, Inc. 1998: 423.
66. Hannula J, Saarela M, Dogan B, Paatsama J, Koukila-Kahköla P, Pirinen S, et al. Comparison of virulence factors of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolate in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol.* 2003; 41: 78-83.
67. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.

68. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 660-671.
69. Pfaller MA, Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996; 22: S89-94.
70. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect* 2001; 126: 397-414.
71. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 731-740.
72. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
73. Pappas PG, Kaufmann CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-35.
74. Antoniado A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003; 82: 309-21.

75. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection Intensive Care (EPIC) Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-285.
76. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-8.
77. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
78. Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 213-220.
79. Hollenbach E. Invasive candidiasis in the ICU: Evidence based and on the edge of evidence. *Mycoses* 51 (Suppl 2): 25-45.
80. Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-8.
81. 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.
82. 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.

83. Meunier F, Aoun M. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 1992; 14: 120-5.
84. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis North Am* 2000; 14: 721-39.
85. Martino R, Sureda A, Brunet S. Disseminated candidiasis in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 245-7.
86. Bodey GP, Luna MA. Disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: two diseases? *Clin Infect Dis* 1998; 27: 238.
87. Luna MA, Tortoledo ME. Histologic identification and pathologic patterns of disease caused by *Candida*. In: Bodey GP (ed). *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. New York; Raven Press, 1993: 21.
88. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): 73-88.
89. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res* 2005; 29: 493-501.
90. Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher SM. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1311-6.
91. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, Korhola O, Färkkilä M, Sivonen A, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography



- and ultrasonography in imaging infections liver foci in acute leukemia. *Eur J Haematol* 1996; 56: 82-7.
92. Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatosplenic Candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 1988; 166: 417-444.
93. Berlow ME, Spirit BA, Weil L. CT follow-up of hepatic and splenic fungal microabscesses. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 42-45.
94. Shirkhoda A, Lopez-Berestein G, Holtert JM, Luna MA. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 1986; 159: 349-353.
95. Elsayer KM, Narra VR, Yin Y, Mukundan G, Lammle M, Brown JJ. Focal hepatic lesions: diagnostic value of enhancement pattern approach with contrast-enhanced 3D gradient-echo MR imaging. *Radiographics*. 2005; 25: 1299-320.
96. Chen CY, Chen YC, Tang JL, Yao M, Huang SY, Tsai W, et al. Hepatosplenic fungal infection patients with acute leukemia in Taiwan: incidence, treatment, and prognosis. *Ann Hematol* 2003; 82: 93-7.
97. Anttila VJ, Farkkila M, Jansson SE, Taavitsainen M, Kaukoranta-Tolvanen SS, Nordling S, et al. Diagnostic laparoscopy in patients with acute leukemia and suspected hepatic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 637-43.
98. Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 1999; 106: 697-701.

99. Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 375-80.
100. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. Variation in rates of candida bloodstream infection in seven surgical ICUs and six neonatal ICUs. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8.
101. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-630.
102. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17: 168-175.
103. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbial Infect Dis* 1998; 30: 121-9.
104. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbial Infect Dis* 1998; 31: 327-32.

105. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA. International surveillance of bloodstream infection due to *Candida* species: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. J Clin Microbiol 1998; 36: 1886-9.
106. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2005; 43 : 5848-59.
107. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, et al. Bloodstream infection due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 747-51.
108. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 602-7.
109. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. Clin Infect Dis 2006; 43(Suppl 1): 3-14.
110. Yapar N, Uysal Ü, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006; 49: 134-8.

111. Gürcüoğlu E. Kandidemi saptanan erişkin olgularda risk faktörlerinin belirlenmesi ve kolonizasyonun değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; 2008.
112. Saraçlı MA, Gönlüm A, Yıldırım řT, Doğancı L. Altı yıllık bir dönemde fungemi olgularından izole edilen fungus türleri. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kitabı. Ankara, 2001: 185.
113. Bengisu JS, Güriz H, Yavuzdemir ř, Aysev D, Palabıyıkoğlu I. İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31: 73-7.
114. Tekeli A, Dolapçı I, Bengisu S, Aysev D, Güriz H. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri içerisinde *Candida dubliniensis* varlığının araştırması. FLORA 2001; 6: 254-9.
115. Ener B, Sınırtaş M, Akalın H ve ark. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. İnfeksiyon Derg 1998; 12(1): 85-88.
116. Yılmaz MÖ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2009 yılları arası tespit edilen kandidemi olgularının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ankara, 2010.
117. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk Factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis 1998; 26:642-645.
118. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1086-1088.

119. Debusk CH, Daoud R, Thirumoorthi MC, Wilson FM, Khatib R. Candidemia: current epidemiologic characteristics and a long-term follow-up of the survivors. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(6):697-703.
120. De Waele JJ, Vogelaers D. Fungal infection in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 208-13.
121. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13.
122. Rex JH, Sobel JD. Preventing intra-abdominal candidiasis in surgical patients. *Crit Care Med*, 1999; 27: 1033-34.
123. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors of hospital-acquired candidemia: A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-53.
124. Alexander JW, Boyce ST. The process of microbial translocation. *Ann Surg*, 1990; 212: 469-512.
125. Krause W, Matheis H. Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet*, 1969; 1: 598-99.
126. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: Inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bactericidal antagonism. *Infect Immun*, 1985; 49: 654-63.

127. Martino P, Girmenia C. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer*, 1989; 64: 2030-4.
128. Calderone R, Diamond R. Host cell-fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*, 1994; 32 (Suppl 1): 151-168.
129. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun*, 1994; 62: 1489-1493.
130. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG, Bayer AS. Resistance to platelet microbicidal protein result in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun*, 1996; 64: 1379-1384.
131. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS. Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; 38: 1460-1465.
132. Taschdjian CL, Toni EF. Immunofluorescence studies of *Candida* in human reticuloendothelial phagocytes: Implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am J Clin Pathol*, 1971; 56:50-58.
133. Gülay Z, Imir T. Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. *Immunobiology*, 1996; 195: 220-230.
134. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: S14-S17.

135. Powderly WG. Fungal infections in patients infected with HIV. *Mo. Med*, 1990; 87: 348-350.
136. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*, 1996; 9: 34-46.
137. Lefkowitz SS, Gelderman MP. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis*, 1995; 173: 1202-7.
138. Lo HJ, Kohler JR. Nonfilamentous *C. albicans* mutants are avirulent. *Cell*, 1997; 90: 939-49.
139. Louie A, Baltch AL, Smith RP. Tumor necrosis factor alpha has a protective role in a murine model of a systemic candidiasis. *Infect Immun*, 1994; 62: 2761-72.
140. Damas P, Ledoux D. Cytokine serum level during severe sepsis in humans. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*, 1992; 142: 137-44.
141. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999 Jul; 34(3): 213-20.
142. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 465-84.
143. Magadia R, Weinstein MP. Laboratory diagnosis of bacteremia and fungemia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 1009-24.
144. Alexander BD, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 15-27.

- 145.Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.
- 146.Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-63.
- 147.McNeil MM. Candida. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 685-703.
- 148.Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transplant Infect Dis* 2006; 8: 128-139.
- 149.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.
- 150.Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Current Drug Targets* 2006; 7: 513-522.
- 151.Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:44-69.
- 152.Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut off development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.



153. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2483.
154. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O' Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 890.
155. Groll AH, Piscitelli SC. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44: 343-500.
156. Sheehan DJ, Hitchcock CA. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40-79.
157. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implication for therapy and new approaches. *Drugs*, 1997; 54: 657-78.
158. Kaur R, Castanon I and Cormack BP. Functional genomic analysis of fluconazole susceptibility in the pathogenic yeast *Candida glabrata*: roles of calcium signaling and mitochondria. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004;48:1600-1613.
159. Marichal P, Koymans L, Wilsemsens S, Bellens D, Verhaselt P, Luyten W, Borgers M, Ramaekers FCS, Odds EC and Vanden Bossche H.

- Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 alfa-demethylase to azole resistans in *Candida albicans*. Microbiology 1999;10:2701-2713.
- 160.Schuetzer-muehlbauer M, Willinger B. Krapf G, Enzinger S, E. Presteri V, Kuchler K. The *Candida albicans* cdr2p ATP-binding casette transporter confers resistance to caspofungin Mol Microbiol. 2003.48:225-235.
- 161.Medoff G. The mechanism of action of amfotericin B. In: Van den Bossche H, ed. International Symposium on *Aspergillus* and aspergillosis. New York: Plenum Press, 1988: 161-4.
- 162.Sokol-Anderson ML., Brajtburg J and Medorf. G. Amfotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. J Infect Dis 1986;154:76-83.
- 163.WhiteT, Murray PR,Baron EJ,.Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH. Mechanisms of resistance to antifungal agents. Manual of clinical microbiology 2009; 9: 1869-1879.
- 164.Young LY, Hull CM and Heitman J. Distruption of ergosterol biosynthesis confers resistance to amfoterisin B in *Candida lusitaniae*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2717-2724.
- 165.Donnelly PJ. Consensus definitions for invasive fungal disease: Strengths, limitations, and revisions. Med Mycol 2006; 44: 285-8.
- 166.Peter GP, Carol AK, David A, Daniel KB, Thierry FC, John EE, Scott GF. Clinical Practice Guidelines for the Manegement of Candidiasis. CID 2009; 4.

167. 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.
168. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M27-A2. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI; 2002.
169. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W and Ciblak MA. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*, Apr 2004; 1519-1527.
170. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 244-51.
171. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: Systematic review and metaanalysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 1011-22.
172. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
173. Joseph JM, Kim M, Reboli AC. Anidulafungin: A drug evaluation of a new echinocandin. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2339-48

174. CLSI. 2008, reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard, 3rd ed. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
175. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2008 Aug; 46(8):2620-9.
176. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 71-7.
177. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25: 8-11.
178. Chen S, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, Sorrell T. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1508-16.
179. Boucher BA, Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Hanes SD, Herring VL, et al. Fluconazole pharmacokinetics in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 33: 930-3.
180. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; (12): 772-85.

181. Gallagher J, Williams-Bouyer N, Villarreal C, Hegger JP, Herndon DN. Treatment of infection in burns. In: Herndon D, editor. Total burn care. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 136-76.
182. Charles PE. Multifocal *Candida* species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? Crit Care Med 2006; 34: 913-4.
183. Lepper PM, Wiedeck H, Geldner G, Essig A, Trautmann M. Value of *Candida* antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. Intensive Care Med 2001; 27: 916-20.
184. Herbrecht R, Flickiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. Treatment of invasive in adult haematological patients. Eur J Cancer 2007; 5: 49-59.
185. Fader RC, Nunez D, Unbehagen J, Linares HA. Experimental candidiasis after thermal injury. Infect Immun 1985; 49: 780-4.
186. Pahl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewude K, van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat-shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2006; 42: 1404-13.

187. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Rued C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
188. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 2002; 81: 425-33.
189. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G: Nosocomial Candidaemia in children: results of a 9-year study, *Mycoses* 2008; 51 (3): 248-57.
190. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oğuz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011; 49(1):26-31.
191. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM Derg* 2010; 24 (4): 202-208.
192. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: result of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317-22.
193. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida*

- parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2006 44: 1681-5.
194. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in blood-stream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 329-33.
195. Boo TW, O'Reilly B, O'Leary J, Cryan B. Candidaemia in an Irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. Mycoses 2005; 48: 251-9.
196. Colombo ve ark. 24 : Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006; 44: 2816-23.
197. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 365-74.
198. Caggiano G, Latta R, Laneve A, Manca F, Montagna MT. Observational study on candidaemia at a university hospital in southern Italy from 1998 to 2004. Mycoses 2008; 51: 123-8.
199. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. Mycoses 2003; 46: 390-6.

200. Baran Jr J, Muckatira B, Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 137-9.
201. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 570-6.
202. Franca JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 23-8.
203. Verma AK, Prasad KN, Singh M, Dixit AK, Ayyagari A. Candidaemia in patients of tertiary health care hospital from north India. *Indian J Med Res* 2003; 117: 122-8.
204. Erdem I, Oguzoglu N, Ozturk Engin D, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, Ceran N, et al. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Mortality of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2010; 19: 463-467.
205. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, et al. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 75-80.



206. Verduyn Lunel F, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrung HA, et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 236-42.
207. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, González-Ramos M, et al. Candidemia Distribution, Associated Risk Factors, and Attributed Mortality at a University- Based Medical Center. *P R Health Sci J*. 2010 March; 29 (1): 26-29.
208. Kojic EM, Daroiche RO. *Candida* Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(2): 255-267.
209. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. *Clin Microbiol Rev* 1999; 9 (4): 499-511.
210. Viudes A, Peman J, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(11): 767-774.
211. Chen YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 155-161.
212. Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL, et al. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato

Grosso do Sul, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2008 Sep-Oct;50(5):265-8.

213. Bassetti M, Treccarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diag Microbiol Inf Dis* 2007; 58: 325-331.

214. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 55-62.

215. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 ( Suppl. 2): S87-S91.

216. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of lowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298-1302.

217. Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 975-981.

218. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA, Mardani M, Girgawy E, Abi-Said D, et al. *Candida krusei* fungemia: an escalating serious infection in

immunocompromised patients. Arch Intern Med. 2000 Sep 25;160(17):2659-64.

219. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. Am J Med 2002; 112: 380-385.

220. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-1128.

221. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000; 181: 309-316.

222. Lin MY, Carmelli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: case-control study. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4555-4560.

223. Taşdelen Fıskın N, Tanyel E, Çiçek B, Çandır N, Tülek N. Kandidemi gelişen hastaların değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 (3): 97-103.

224. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133-63.

225. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al: International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (9): 3254-9.
226. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43.
227. Wingar JR, Merz WG, Rinaldi MG, Jahson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl Med* 1991; 325: 1274-7.
228. Yamamura DL, Rotstein C, Nicolle LE, Ionanou S. Candidemia at selected Canadian sites. results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. Fungal Disease Registry of the Canadian Infectious Disease Society. *Cmaj* 1999; 160: 493-9.
229. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau JL, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006; 91: 717-8.

- 230.Swoboda SM, Merz WG, Lipsetta PA. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. *Surg Infect* 2003; 4: 345-54.
- 231.Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.
- 232.Girmenia CP, Martino F, De Bernadis G, Gentile G, Boccanera M, Monaco M,et al. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with haematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 506-514.
- 233.Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52: 197-205.
- 234.Arslan U, Bilge Uysal E, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan *Candida* Türleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20 (3): 177-181.
- 235.Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcome of candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis* 2009 Jun 15;48(12):1695-703.

236. Jung SI, Shin JH, Song JH, Peck KR, Lee K, Kim MN, et al. Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol.* 2010 Jun;48(4):669-74.
237. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida spp.* to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother* 2006; 12 (3): 132-138.
238. Fujitani S, Ricardo-Dukelow M, Kamiya T, Sullivan L, Low L. Ethnicity and Other Possible Risk Factors for Candidemia at 3 Tertiary Care University Hospital in Hawaii. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Nov;27(11):1261-3. Epub 2006 Oct 23
239. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(2):114-20.
240. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sánchez-Sousa A, Abreira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 548-52.

241. Weems Jr JJ. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis. 1992; 14: 756-766.
242. Wingard JR (1995) Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 20: 115-125.
243. Koa AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. (1999) The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. Clin Infect Dis 29: 1164-1170.
244. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. 58 (2007): 77-82.
245. Ülger Toprak N, Erdoğan S, Çelik C, Johansson C: Kandidemi olgularında etken ve mayaların hızlı tanısında CHROMagar Candida'nın yeri, Turk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33 (3): 262-5.
246. Gurcuoğlu E, Ener B, Akalın H, Sinirtaş M, Evcı C, Akçağlar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidemia in a university hospital: a 12-year study. Epidemiol Infect. 2010 Sep;138(9):1328-35.
247. Akyüz Z, Dinç U, Güler NC ve ark: Hastanemizde 2005-2008 yılları arasında kan örneklerinden izole edilen kandida türlerinin dağılımının

- belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi Kitabı, s. 846-7, Bodrum (2008).
- 248.Bayram M, Akgün S, Özgür Akın FE: Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal ajanlara direnç durumları, 5.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, s. 222-3, Çanakkale (2007).
- 249.Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanprapar N, *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999–2002. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87: 92–99.
- 250.Al-Jasser AM, Elkhizzi NA. Distribution of *Candida* species among bloodstream isolates. *Saudi Med. J.* 2004; 25: 566–569.
- 251.Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005 Apr;43(4):1829-35.
- 252.Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J. Clin. Microbiol* 2002; 40: 3489–3492.



- 253.Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroğlu O, Ozlu N. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-57.
- 254.Passos SX, Costa CR, Araujo CR, Nascimento ES, e Souza LK, Fernandes Ode F, et al. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida spp.* Bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. *Mycopathologia* 2007; 163: 145-151.
- 255.Ülger Toprak N, Erdoğan S, Çelik C, Johansson C. Kandidemi olgularında etken mayaların hızlı tanısında CHROMagar *Candida*'nın yeri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33(3): 262-5.
- 256.Dağlar D, Özhak Baysan B, Öğünç D, Çolak D, Mutlu G. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri. 5.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı 2007; 208.
- 257.Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, Verhoef J, Sader HS, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:19–25.
- 258.Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis* 2003;9:985–90.

- 259.Kung HC, Wang JL, Chang SC, Wang JT, Sun HY, Hsueh PR, et al. Community onset candidemia at a university hospital, 1995–2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:355–63.
- 260.Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. *J Med Microbiol* 2007;56:255–9.
- 261.Samonis G, Kofteridis DP, Saloustros E, Giannopoulou KP, Ntziora F, Christidou A, et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infection in patients in a tertiary hospital: an analysis of microbiological data. *Scand J Infect Dis* 2008;40:414–9.
- 262.Luzzati R, Allegranzi B, Antozzi L, Masala L, Pegoraro E, Azzini A, et al. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:908–13.
- 263.Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar II, Ali R, Carmichael AJ, Farrington M, et al. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. *QJM* 2006;99: 655–63.
- 264.Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. *Pediatrics* 2005;116:61–7.
- 265.Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–5.

266. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005;9:411–8.
267. Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:592–5.
268. Bukharie HA. Nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Mycopathologia* 2002;153:195–8.
269. Osoba AO, Al-Mowallad AW, McAlear DE, Hussein BA. Candidemia and the susceptibility pattern of *Candida* isolates in blood. *Saudi Med J* 2003;24:1060–3.
270. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, et al. Comparative evaluation of E test and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol* 2007 Mar; 45(3):698-706.
271. Diekema JD, Messer AS, Hollins RJ, Boyken LB, Tendolkar S, Kroeger J, et al. Evaluation of E test and disk diffusion methods compared with broth microdilution antifungal susceptibility testing of clinical isolates of *Candida spp.* against posaconazole. *J Clin Microbiol.* 2007 Jun;45(6):1974-7.
272. Aysan Akçam E. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, Klinik ve Antifungal

Duyarlılık Yönünden İncelenmesi. Uzmanlık tezi, Adana. Çukurova Üniversitesi, 2009.

273.Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O; Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. J Clin Microbiol. 2010 Nov;48(11):4200-6.

274.Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect. 2006 Jan;12(1):75-80.

275.Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Dergisi 2007; 29 (2): 115-19.

276.Barchiesi F, Caggiano G, Maracci M, Arzeni D, Scalise G, Montagna MT. Antifungal susceptibility patterns of yeast isolates causing bloodstream infections. J Antimicrob Chemother 2003 Feb;51(2):431-3.

277.da Matta DA, de Almeida LP, Machado AM, Azevedo AC, Kusano EJ, Travassos NF, et al. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil, 1995-2003.

278. Antunes AG, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004 Sep-Oct;46(5):239-41.
279. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültüründe soyutlanan *Candida* türlerinde antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2000; 14 (No:1): 71-78.
280. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, Bustamante B, Calvo B, Almeida LP, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003 Apr;98(3):401-5.
281. Pfaller MA, Diekema MG, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008 Mar;46(3):842-9.
282. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 Oct;47(10):3149-54.
283. Rodero L, Boutureira M, Demkura H, Burkett A, Fernández C, Losso M, et al. Yeast infections: causative agents and their antifungal resistance in

- hospitalized pediatric patients and HIV-positive adults [in Spanish]. *Rev Argent Microbiol* 1997 Jan-Mar;29(1):7-15.
- 284.Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros CE, et al. Multicenter study of fungemia due to yeasts in Argentina [in Spanish]. *Rev Argent Microbiol* 2005 Oct-Dec;37(4):189-95.
- 285.Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals: A Three Year Analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239–244.
- 286.Alonso-Valle J, Acha O, García-Palomo JD, Fariñas- Álvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Fariñas MC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology and Factors Influencing Mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;22(4):254–257.
- 287.Peman J, Canton E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;24(1):23–30.
- 288.Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 Jun; 26(6):540-7.
- 289.Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP, Singhal S, Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow

transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:873–878.

290. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest*. 2003;124:2244–2255.

291. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 1;43(1):25-31.

292. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238–245.

293. Choi HK, Jeong SJ, Lee HS, Chin BS, Choi SH, Han SH, et al. Blood stream infections by *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a single-center experience. *Korean J Intern Med*. 2009 Sep;24(3):263-9.

294. Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS, Chee CW: The increased role of non-albicans species in candidaemia: results from a 3-year surveillance study, *Mycoses*. 2010 Nov;53(6):515-21.

295. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis. 1999 May;28(5):1071-9.

296.Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida spp.* causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect 2002; 50: 243-60.

297.Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Anesth Analg. 2008 Feb;106(2):523-9.

298.Bang RL, Sharma PN, Gang RK, Ghoneim I, Ebrahim MK. Burn mortality during 1982 to 1997 in Kuwait. Eur J Epidemiol 2000;16:731-9.

299.Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. J Clin Microbiol 1990;28: 2733-8.



## 8. ÖZET

Kandidemi invaziv kandida enfeksiyonların %50-70'ini oluşturan, tanı ve tedavisi zor, morbidite ve mortalitesi yüksek önemli bir klinik tablodur. Amerika Birleşik Devletleri'nde nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri arasında *Candida spp.* dördüncü sırada yer almaktadır. Kandideminin yüksek mortaliteye sahip olması, bu enfeksiyonların gelişme riski yüksek hastaların önceden saptanması, preemtif veya profilaktik yaklaşımların belirlenmesi gereksinimini ortaya koymuştur. Yapılan birçok çalışmada kandidemi gelişimine neden olan risk faktörleri tanımlanmıştır.

1 Temmuz 2009-1 Temmuz 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalarda kandidemi sıklığı, kandidemi ile ilişkili risk faktörleri, kandidemi epidemiyolojisi, kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *Candida* türlerinin dağılımı ve tedavide kullanılan ajanlara duyarlılıkları saptanarak merkezimizde profilaksi ve preemtif tedavi stratejileri planlamak amacı ile yapılmış laboratuvara dayalı, prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Hastaneye kabulden 48 saat sonra Center for Diseases Control and Prevention (CDC) kriterlerine uygun enfeksiyon semptom ve bulguları gösteren, en az bir kan kültüründe *Candida spp.* üremesi olan nozokomiyal kandidemi tanısı konan 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, klinik veriler, mikrobiyolojik verileri, antifungal duyarlılıkları, antifungal ve antibakteriyel tedavileri ve sonuçları çalışma için hazırlanan kandidemi hasta formuna kayıt edilmiştir.

Nozokomiyal kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.94 vaka, nozokomiyal kandidemi insidans dansitesi 1000 yatış gününde 0.021 vaka (10000 yatış gününde 0.21 vaka) olarak saptanmıştır. Kandidemili 71 hastanın 34'ünde (%47.9) etken *Candida albicans*, 37'sinde (%52.1) *albicans* dışı *Candida* saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen tür olup (%47.9), bunu *C.parapsilosis* (%16.9), *C.tropicalis* (%15.5) izlemektedir. *C. glabrata* (%4.2), *C. krusei* (%4.2), *C.guilliermondii* (%4.2), *C.kefyr* (%4.2), *C.lusitaniae* (%1.4) ve *C.rugosa* (%1.4) daha düşük oranlarda saptanmıştır. En sık görülen kandidemi risk faktörleri antibiyotik kullanımı (%94.4) iken diğer sık görülen risk faktörleri son 1 ay içinde hastanede yatış (%93), santral venöz kateter ( %70.4 ) uygulaması, son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü (%69.0) ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (%68.6) olarak saptanmıştır. Abdominal cerrahi, üretral kateter uygulaması ve piperasilin tazobaktam kullanımı *C.albicans* görülme riskini artırırken, son 3 ay içinde hastane yatış öyküsü *albicans* dışı *Candida* görülme riskini arttırmıştır. Yetmiş *Candida* suşuna amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazol antifungal duyarlılık çalışılmıştır. Amfoterisin B direnci %1.4 ( sadece 1 *C.kefyr* suşunda ), flukonazol direnci %20 olup, *Candida albicans*'a %24.2 ( 8 suş), *albicans* dışı *Candida*'da %16.2 ( 6 suş) olarak saptanmıştır. Vorikonazol direnci %5.7 olup, *Candida albicans*'ta %12.1 direnç görülürken *albicans* dışı *Candida*'larda direnç saptanmamıştır. Çalışılan 50 *Candida* türünde kaspofungin direnci %2 (sadece 1 *C.albicans* suşunda) saptanmıştır. İtrakonazol 69 suş için çalışılmış olup, *Candida albicans*'ta %40.6 direnç, *albicans* dışı *Candida*'larda %16.2 direnç saptanmıştır. Kandidemili hastalarımızda kaba mortalite oranı %33 bulunmuştur. Risk

faktörlerinden üretral kateter kullanımı ve mekanik ventilasyonun mortaliteyi artırdığı, antifungal tedaviye 48 saat önce ve sonra başlanmasının, nötropeni varlığının, santral venöz kateterin çıkartılmasının, kandidemi etkeninin *C. albicans* ve *albicans* dışı *Candida* olmasının kandidemi hastalarında mortaliteyi değiştirmedığı saptanmıştır.

Sonuç olarak hastanemizde kandidemi insidansı ve insidans dansitesi bazıları ülkemizde gerçekleştirilmiş literatürlerdeki çalışmalara benzer bulunmuştur. Kandidemi etkeni en sık *C. albicans* olmakla birlikte olguların yarısından fazlasında *albicans* dışı *Candida*'lar görülmektedir. Çalışmamızdaki sık görülen kandidemi risk faktörleri dikkate alındığında akılcı antibiyotik kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, gereksiz invaziv girişimlerin ve medikal tedavilerin yapılmaması ile kandidemi gelişiminin azaltılabileceği söylenebilir. Tanımlanan risk faktörleri bulunan hastalar kandidemi gelişimi açısından takip edilebilir. Böylelikle mortalite ve morbiditesi yüksek kandideminin erken tanı ve tedavisi sağlanmış olabilir. Çalışmamızda izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlıklarına bakılmış ve flukonazol ve itrakonazol direncinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç kandidemi tedavisinde sıklıkla kullanılan, toksisitesi ve maliyeti az olan flukonazolün kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda *Candida* tür dağılımı ve antifungal direnç durumuna bakılmıştır. Bulunan sonuçlar doğrultusunda merkezimizde profilaktik ve preemtif tedavi stratejilerinin uygun şekilde planlanabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Kandidemi, epidemiyolojisi, risk faktörleri

## 9. SUMMARY

Candidemia is an important clinical entity, with high morbidity and mortality. It is responsible for 50-70 % of invasive candidiasis, and its diagnosis and treatment are difficult. *Candida* species are the fourth most commonly isolated pathogens in patients with nosocomial bloodstream infection in the United States of America (USA). Due to high mortality of candidemia, besides the prediction of patients at high risk for invasive candidiasis, preemptive or prophylactic approaches are required. Several studies have previously identified risk factors for the development of candidemia.

This study is a laboratory-based, prospective observational study which was performed between 1 July 2009-1 July 2010 in Gazi University Medical Faculty Hospital. The frequency of candidemia, the risk factors associated with candidemia, the epidemiology, the distribution of species *Candida spp.* and their antifungal susceptibilities were determined to help to establish prophylactic and preemptive treatment strategies.

Seventy-one patients of nosocomial candidemia were defined as the presence of positive blood culture for *Candida* species in at least 1 blood culture sample using traditional microbiological procedures if they occurred  $\geq 48$  hours after hospital admission with concomitant signs and symptoms of infection according to the criteria of the Center for Disease Control and Prevention. All demographic characteristics, underlying diseases, risk factors, clinical signs and documentation of infectious, microbiological data, antifungal susceptibility,

antifungal and antibacterial treatments and outcome patients with nosocomial candidemia were recorded to case report forms.

The incidence of nosocomial candidemia was found to be 0.94 cases per 1000 hospital admission and the incidence density of nosocomial candidemia was determined as 0,021 per 1000 patient-days (0.21 per 10000 patient-days). *Candida albicans* was isolated in 34(47.9%), and non-*Candida albicans* in 37(52.1%) of the candidemia episodes. *C. albicans* was the most common species isolated (47.9%), followed by *C.parapsilosis* (16.9%), *C.tropicalis* (15.5%). *C. glabrata* (4.2%), *C. krusei* (4.2%), *C.guilliermondii* (% 4.2), *C.kefyr* ( 4.2%), *C.lusitaniae* (1.4%) and *C.rugosa* (1.4%). The most common risk factors associated with candidemia was the use of antibiotics (94.4%). The other risk factors were hospitalization in the last 1 month (93%), insertion of central venous catheter (70.4%), a history of hospitalization within the last 3 months (69.0%) and stay in intensive care unit (68.6%). While abdominal surgery, urethral catheter insertion and use of piperacillin tazobactam was found to increase the risk of *C. albicans*, a history of hospitalization within the last 3 months increased the risk of developing candidemia with non-*Candida albicans*. Seventy strains of *Candida* were tested for antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole and voriconazole. Amphotericin B resistance was found to be 1.4% only 1 *C.kefyr* strains. For the total of strains fluconazole resistance was 20% which was involving 24.2% of *C. albicans* and 16.2% of non-*Candida albicans* strains. The results for voriconazole susceptibility testing were as follows; the resistance rate for the total of strains

was 5.7%, for *C. albicans* 12.1% resistance was observed, however no resistance was observed for non-*Candida albicans*. Caspofungin resistance was found in 2% of 50 *Candida* species (only 1 *C.albicans* strain). Itraconazole has been studied for 69 strains and resistance was found in 40.6% of the *C. albicans*, 16.2% in non-*Candida albicans* strain. Crude mortality rate was found to be 33% for candidemia. The use of catheters and mechanical ventilation were associated with increase in mortality. The initiation of antifungal therapy before or after 48 hours, neutropenia, removal of central venous catheter, the type of *Candida* strain, was not found to be associated mortality rate in our study.

As a result, the incidence of candidemia in our hospital was similar to the results of other studies conducted our country in the literature which some of them were performed. Although *Candida albicans* is found to be the most common cause of candidemia, non-*Candida albicans* were isolated from more than half of the cases in this study. When the common risk factors for candidemia in our study were taken into account, the incidence of candidemia can be reduced with the rational use of antibiotics, compliance with infection control measures, and avoiding unnecessary invasive interventions and medical treatments. Patients with defined risk factors can be monitored for the development of candidemia. Thus, early diagnosis and treatment of candidemia can be provided. In our study, resistance to fluconazole and itraconazole was found to be high. This result may lead to limited use of fluconazole which is frequently used for the treatment of candidemia, because of its low toxicity, and cost. In this study by analysing the

epidemiology of candidemia regarding the distribution of *Candida* species and analysing the resistance rates of these species to commonly used antifungal agents in our institution we hope to be helpful in designing and implementing therapeutic strategies as prophylactic and preemptive therapies.

**Key words:** Candidemia, epidemiology, risk factors

## 10. EKLER

### EK-1

#### Kandidemili Olguların Takip Formu (GÜTF)

##### Hasta Profili:

Adı Soyadı:	Yaş:
Cinsiyet:	Dosya numarası:
Hastaneye Kabul Tarihi:	Hastaneden Çıkış Tarihi:
Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Tarihi:	Yoğun Bakımdan Çıkış Tarihi:
Yattığı Servis:	

##### Altta Yatan Hastalıklar

<b>Kabul Tanısı:</b>	
Böbrek yetmezliği	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Diabetes Mellitus	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Solid Tümör	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Lenfoma	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Lösemi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Myelodisplastik sendrom	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Diğer	
Klasik Tümör	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Organ Transplantasyonu Tarihi:	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
HIV	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> CD 4:
Diğer immun yetmezlikler	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Hemodializ	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Steroid kullanımı	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Abdominal cerrahi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Diğer hastalıklar	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Yenidoğan	
Düşük doğum ağırlığı	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Prematüre	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>



## Diğer Kandidemi Risk Faktörleri

Graft Versus Host Hastalığı	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var ise Başlama Tarihi:
Rejeksiyon	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Pulse Steroid	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var ise Başlama Tarihi: Bitiş Tarihi:
OKT3	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Eğer Var ise Başlama Tarihi: Bitiş Tarihi:
Nötropeni ( Mutlak nötrofil sayısı < 500 )	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Eğer Var ise Başlama Tarihi: Bitiş Tarihi:
Son 30 gün içinde antibiyotik tedavisi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Son 30 gün içinde antifungal tedavisi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Son 30 gün içinde hastanede yatış	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Son 3 ay içinde hastanede yatış	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Son 30 gün içinde Kemoterapi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Radyoterapi	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Eğer Var ise Başlama Tarihi: Bitiş Tarihi:
İmmünesüpresif Ajan Kullanımı (Kandidemi başlamadan ilk 30 gün içinde)	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Siklosporin	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
FK506	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
IG	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Cellcept (mikofelonat mofetil)	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Immunan (azatioprin)	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Santral venöz kateter kullanımı	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Üretral kateter	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Mekanik ventilasyon	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>
Total parenteral beslenme	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>

### Klinik Veriler(Kan kültüründe üreme olanlara doldurulacak)

<b>Ateş:</b>  <b>Başlama Tarihi:</b>  <b>Tmax:</b>  <b>Normale dönüş tarihi:</b>  <b>Ateşli gün (süre):</b>
<b>Titreme: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/></b>
<b>Sistolik Kan Basıncı(Ateş başladığında):</b>
<b>Döküntü : Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/></b> <b>Var ise tanımla:</b>
<b>ARDS: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/></b>
<b>Kateter çıkış yeri: Kızarıklık <input type="checkbox"/> Isı artışı <input type="checkbox"/> Akıntı <input type="checkbox"/> Hassasiyet <input type="checkbox"/></b>

İnfeksiyonlar		Tanı Tarihi	Etken	Tanımlama kriterleri		Tanı tarihi	Etken
Kan dolaşımı infeksiyonu	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
Sepsis	<input type="checkbox"/>						
Kateter infeksiyonu	<input type="checkbox"/>						
Pnömoni							
Üst üriner sistem infeksiyonu	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
Alt üriner sistem infeksiyonu	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
Cilt yumuşak doku infeksiyonu	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
Diğer:							

\*Santral venöz kateter ilişkili bakteriyemi ise parantez içinde SVK-B yazarak belirtiniz

\*\*Ventilatör ilişkili pnömoni ise parantez içinde VIP yazarak belirtiniz

## Mikrobiyolojik Veri

<b>Candida spp. için pozitif kan kültür tarihi:</b>
<b>Mikrobiyolojik dökümantasyonu :</b>
<b>Antifungal Duyarlılık Testi:</b>
<b>Bakteriyeminin muhtemel odağı:</b>

## Diğer pozitif kültür sonuçları ( kandidemi öncesi 14 gün ve sonrası 14 gün )

Tarih	Bölge	Mikroorganizma	Kan kültür şişe sayısı	Yorum

### Bölge Kodu:

1=İdrar	5=Karaciğer	9=Periton sıvısı	13=T-tüp/JP drenaj	17=Gaita
2=Balgam	6=Kan	10=Kateter tüpü	14=GIS	18=Boğaz
3=Yara	7=Sinüs	11=Akse	15= iv cilt alanı	19=Diğer( Özel)
4=Akciğer	8=BOS	12=Safra	16=Bronko alveoler lavajı	

### Antifungal Tedavi (Kandidemi atağı için kullanılan)

İlaç	Doz	Başlangıç(gün/ay/yıl)	Bitiş (gün/ay/yıl)	Yorum

### Diğer Antibiyotik/Antimikrobiyal Kullanımı

İlaç	Başlangıç(gün/ay/yıl)	Bitiş (gün/ay/yıl)	Yorum

### Sonuç

Sağkalm: <input type="checkbox"/>
Ölüm: <input type="checkbox"/>
-İnfeksiyonla ilişkili <input type="checkbox"/>
-İnfeksiyonun kaçınıcı gününde?
- İnfeksiyonla ilişkili değil <input type="checkbox"/>
-karar verilemedi <input type="checkbox"/>
Hastanın kandidemisi tedavi edildimi? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
Yorum:

## **11. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı:** Arzu Çiftçi

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Ankara/ 02.06.1980

**Eğitim:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi/ Ankara

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Kırıkkale

Başkent Lisesi/ Ankara

29 Ekim Ortaokulu/ Ankara

Abidinpaşa ilkokulu/ Ankara

**Yabancı Dili:** İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

Febril Nötropeni Derneği

### **Bilimsel Etkinlikler:**

- 1) Aygel G, Dizbay M, Çiftçi A, Türkoğlu Aybar M. Kolistine Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Olgusu Sunumu. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2010; 14(1): 137-243. Hastane infeksiyonları kongresi Nisan 2010, Antalya, Poster No: P-014
- 2) Aygel G, Dizbay M, Çiftçi A, Türkoğlu Aybar M. Ventilatör-İlişkili Pnömoniden İzole Edilen Kolistin Dirençli *Acinetobacter baumannii*: Türkiye'den Bir Olgu Sunumu. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3): 164-167.
- 3) Çiftçi A, Telli G, Demirci A, Özdemir Kepek B, Narin AI, Tunçcan ÖG, Dizbay M, Hızel K, Aktaş F, Arman D. Tedavi Sırasında Yapılan Diş Çekimi Sonrası Gelişen Endokardit Olgusu. EKMUD Kongresi, 12-16 Mayıs 2010, Ankara, Poster No: P-039.
- 4) Çiftçi A, Telli G, Demirci A, Özdemir Kepek B, Narin AI, Tunçcan ÖG, Dizbay M, Hızel K, Aktaş F, Arman D. Antimikrobiyal Tedavi Sırasında Yapılan Diş Çekimi Sonrası Gelişen Endokardit Olgusu. Flora 2010; 15(3): 129-133.