



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE *Candida albicans* ve
non-albicans Candida NOZOKOMİYAL KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONLARI: RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTENİN
KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatoş BERDAN

Ankara, 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE *Candida albicans* ve
non-albicans Candida NOZOKOMİYAL KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONLARI: RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTENİN
KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatoş BERDAN

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül YEŞİLKAYA

Ankara, 2016

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamam için büyük katkıları ve emekleri olan, mesleki eğitim ve hayata dair kendilerinin pek çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi ve kötü günlerimde desteklerini hep yanımda bulduğum sevgili hocalarım başta Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. A. Hande Arslan'a,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yeşilkaya'ya,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan, her alanda fikirlerini, emeğini ve desteğini cömertçe sunan, her türlü yardımlarını yanımda bulduğum, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özlem Kurt Azap'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sayın Uzm. Dr. Melike Hamiyet Demirkaya, Uzm. Dr. Onur Özalp, Arş. Gör. Dr. Zehra Nur Şeşen ve tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca hepsi dostum ve kardeşim haline gelen tüm mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarımıza,

Hayat boyu sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili babam Mustafa Berdan'a, bana her zaman bir anne sevgisiyle yaklaşan Ayşe Berdan'a, kardeşim, dostum kısaca her şeyim olan Meliha Ayvalı'ya, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan canım kardeşlerim Ahmet Berdan ve Can Berdan'a sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatoş Berdan

Ankara 2016

ÖZET

Kandidemi, hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde de görülen erken tanı ve tedavisi zor, mortalitesi yüksek olan önemli kan dolaşımı enfeksiyonudur. Kandideminin yüksek mortalite oranları ile seyretmesi nedeniyle kandidemi gelişme riski yüksek hastaların önceden belirlenerek, preemtif veya profilaktik tedavi yaklaşımları uygulanması önemlidir. Kandidemi etkeni olan türler ve kandidemi insidansı yıllar içerisinde ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkedeki hastaneler arasında değişebilmektedir. Kandidemi etkeni en sık *C. albicans* olarak bildirilirken, son yıllarda non-*albicans Candida* türleri ile gelişen kandidemi insidansında artış görülmeye başlanmıştır.

Bu çalışma 1 Ocak 2011-31 Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan ve kandidemi saptanan hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri yapılandırılmış formlara kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme için T-testi, Mann Whitney U testi, Ki-Kare ve Fisher's Exact analizi uygulandı, $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya 106 kandidemi olgusu alındı: 58'inde (%55) *C. albicans*, 48'inde (%45) non-*albicans Candida* türleri izole edildi. Non-*albicans* türlerden *C. glabrata* %19 (n=20), *C. tropicalis* %11 (n=12), *C. parapsilosis* %7 (n=7), *Candida spp* %4 (n=4), *C. lusitaniae* %2 (n=2) olarak belirlendi. *C. famata*, *C. guilliermondii* ve *C. dubliniensis* ise birer olguda izole edildi.

Öncesinde azol kullanımı non-*albicans* kandidemi gelişimi için risk faktörü olarak bulundu, öncesinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler ile *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında ise risk faktörü açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda *C. albicans* ve non-*albicans* suşlarla gelişen kandidemide hastaların öncesinde antibiyotik kullanımının %99, santral venöz kateter varlığının %87, üriner kateter varlığının %92, total parenteral nutrisyon alma durumunun %68, mekanik ventilatör kullanımının %44, abdominal cerrahi geçirme durumunun %23 oranlarında olduğu izlendi. Ancak bu parametrelerle non-*albicans* ve *C. albicans* kandidemileri arasında risk faktörü açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Kandidemi gelişen hastalar altta yatan hastalıkları açısından değerlendirmeye tabi tutulduğunda; diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hematolojik malignite, solid organ malignitesi, solid organ nakli, nötropeni, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz durumu ile non-*albicans* ve *C. albicans* kandidemileri arasında risk faktörü açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Bazı hastalarda eksitus sonrası kandidemi tespit edilmesi nedeniyle antifungal duyarlılık testleri hepsinde çalışılmamıştır. Antifungal duyarlılık 106 kandidemi suşunun sadece 82'sinde (%77) çalışılmıştır. Antifungal duyarlılık testlerinde flusitosin, flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol hepsinde çalışılırken, kaspofungin ve amfoterisin B bazı *Candida* suşlarında çalışılmıştır. Çalışma süresi boyunca üç farklı yöntem ile antifungal duyarlılık çalışıldığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Ellisekiz *C. albicans* suşunun 48'inde (%83), 20 *C. glabrata* suşunun 12'sinde (%60), 12 *C. tropicalis* suşunun yedisinde (%58), yedi *C. parapsilosis* suşunun altısında (%86) antifungal duyarlılık çalışılmıştır. Çalışmamızda az sayıda izole ettiğimiz *Candida* spp (n=4), *C. lusitaniae* (n=2) ve birer adet izole edilen *C. famata*, *C. guilliermondii* ve *C. dubliniensis*'in suş duyarlılığı, sayı azlığı nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Toplam 106 *Candida* suşunun 15'inde kaspofungin duyarlılığı, 39'unda amfoterisin B duyarlılığı çalışılmış ve hepsinde duyarlı bulunmuştur.

Antifungal duyarlılık testi çalışılan *C. albicans* ve *C. parapsilosis* suşlarının hepsi flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, kaspofungin ve amfoterisin B duyarlı bulundu.

C. glabrata'da; flukonazol %42 duyarlı, %33 doza bağlı duyarlı, %25 dirençli, vorikonazol %50 duyarlı, %25 doza bağlı duyarlı, itrakonazol %50 duyarlı, %25 doza bağlı duyarlı olarak saptandı.

C. tropicalis'de; vorikonazol %100 duyarlı, flukonazol %86 duyarlı, %14 doza bağlı duyarlı, itrakonazol %86 duyarlı, %14 doza bağlı olarak saptandı.

Yoğun bakım ünitelerimizde kandidemi saptanan hastaların %69'unda ölüm gelişti. Ölenlerin %53'ü non-*albicans*, %47'si *C. albicans* ile kandidemi gelişen hastalardı. Non-*albicans* türlerde mortalite daha fazla izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatan, santral venöz kateteri olan, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan, invazif terapötik işlemlerin sık uygulandığı

hastalarda kandidemi gelişebileceğinin akılda tutulması ve her merkezin kendi kandidemi epidemiyolojik verilerine hakim olarak, erken ve etkin antifungal tedaviye başlanmasının kandidemi mortalite ve morbiditesi üzerinde olumlu etki oluşturacağı aşıkardır.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, kandidemi, *Candida* türleri, risk faktörleri



ABSTRACT

Candidemia is an important bloodstream infection which is seen in intensive care unit with high mortality rate. Early diagnosis and treatment is difficult. For this reason, it is very important to identify patients who are at high risk so that preemptive and/or prophylactic treatment can be initiated. The species and incidence of candidemia may vary in years from country to country, even within the same country between hospitals. While the most common strain is *C. albicans*, in recent years the incidence of candidemia due to non-*albicans* species has been on the rise.

This study was done retrospectively in the patients with candidemia hospitalized in the adult intensive care units of Baskent University Faculty of Medicine Ankara Hospital between 1 January 2011-31 August 2015 dates. Epidemiological and clinical data of patients enrolled in the study were noted retrospectively on structured form. Statistical analysis was done using T-test, Mann Whitney U test, Chi-square, and Fisher's Exact analysis with $p < 0.05$ being accepted as significant.

There were a total of 106 patients with candidemia enrolled to the study: 58 (55%) *C. albicans*, 48 (45%) non-*albicans* *Candida* species were isolated. Non-*albicans* species were isolated as *C. glabrata* 19% (n = 20), *C. tropicalis* 11% (n = 12), *C. parapsilosis* 7% (n = 7), *Candida spp* 4% (n = 4), *C. lusitaniae* 2% (n = 2). One case of each *C. famata*, *C. guilliermondii*, and *C. dubliniensis* were also isolated.

While previous use of azoles was found to be a risk factor for development of candidemia due to non-*albicans* species, previous broad spectrum antibiotic use had no affect on the risk of both non-*albicans* and *C. albicans* candidemia development.

In this study, of the patients who developed either *C. albicans* or non-*albicans* candidemia 99% had previous history of antibiotic use, 87% had central venous lines placed, 92% had urinary catheters, 68% were on total parental nutrition, 44% were on mechanical ventilation, and 23% had undergone abdominal surgery. However, none of these parameters were found to be a greater risk factor in candidemia due to non-*albicans* species and *C. albicans*.

When patients with candidemia were subjected to evaluation in terms of the underlying disease (diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, hematologic

malignancy, solid organ malignancy, solid organ transplant, neutropenia, renal failure, hemodialysis) no significant difference in risk was found between candidemia due to non-*albicans* species and *C. albicans* development.

Because of candidemia detection after exitus in some patients antifungal susceptibility tests have not been studied at all. Antifungal susceptibility tests were studied in only 82 (77%) of 106 strains of candidemia. Flucytosine, fluconazole, voriconazole and itraconazole were used in all of the strains of antifungal susceptibility test; caspofungin and amphotericin B were used in the certain *Candida* strains. Because of three different antifungal susceptibility methods used during the study period statistical comparisons could not be made. Antifungal susceptibility tests were studied in 48 of the fifty-eight *C. albicans* strains (83%), in 12 of 20 *C. glabrata* strains (60%), in seven of 12 *C. tropicalis* strains (58%), in six of the seven *C. parapsilosis* strains (86%). In our study we also isolated *Candida spp* (n = 4), *C. lusitaniae* (n = 2) and one strain is isolated each from *C. famata*, *C. guilliermondii* and *C. dubliniensis*; because of small numbers, susceptibility of these strains has not been evaluated statistically. 15 of totally 106 strains of *Candida*, caspofungin susceptibility were studied; 39 of totally 106 strains of *Candida*, amphotericin B susceptibility were studied; and found to be susceptible at all.

Fluconazole, voriconazole, itraconazole, caspofungin and amphotericin B were found susceptible in all strains of *C. albicans* and *C. parapsilosis* with antifungal susceptibility tests.

In *C. glabrata*; susceptible 42%, dose-dependent susceptible 33%, resistant 25% to fluconazole; susceptible 50%, 25% dose-dependent susceptible, resistant 25% to voriconazole; 50% susceptible, 25% were found dose-dependent susceptible to itraconazole.

In *C. tropicalis*; susceptible 100% to voriconazole, susceptible 86% to fluconazole and 14% dose-dependent susceptible to fluconazole; susceptible 86% to itraconazole, 14% were found to be dose-dependent to itraconazole.

Mortality occurred in 69% of the patients with candidemia in our intensive care units. Mortality rates were 53% in non-*albicans* and 47% in *C. albicans* patients with candidemia. Mortality was seen more in non-*albicans* species. However, this difference was not found statistically significant.

It is of utmost importance to keep in mind not only that patients who are in the intensive care unit for long periods of time, receiving broad spectrum antibiotic therapy, and undergoing invasive therapeutic procedures are susceptible to development of candidemia, but also to acknowledge the epidemiologic data specific to every intensive care unit so that early diagnosis and antifungal treatment can be initiated and ultimately reduce the morbidity and mortality of candidemia.

Key words: Intensive care unit, candidemia, *Candida* species, risk factors.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Mikrobiyoloji.....	2
2.2.1. Tür Ayrımı.....	3
2.2.2. Antijenik Yapı.....	3
2.2.3. Virulans Faktörleri.....	4
2.2.4. Patogenez.....	6
2.3. <i>Candida</i> Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar.....	7
2.3.1. İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonları.....	7
2.4. Kandidemi.....	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	9
2.4.2. Risk Faktörleri.....	10
2.4.3. Klinik.....	11
2.4.4. Tanı.....	12
2.4.5. Tedavide Kullanılan Antifungal İlaçların Özellikleri.....	13
2.4.6. Tedavi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. Hasta Grubu.....	19
3.2. Tanımlar ve Veri Toplama.....	19
3.3. Mikrobiyolojik Analiz.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	29

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR.....	38



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AMB-d	: Amfoterisin B Deoksikolat
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Healthy Evaluation II
CDC	: Center for Diseases Control and Prevention
CKİ	: Kandida Kolonizasyon İndeksi
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DM	: Diabetes Mellitus
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İFE	: İnvazif Fungal Enfeksiyon
İV	: İntravenöz
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LFAMB	: Lipit Formulasyonlu Amfoterisin B
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

PMNL : Polimorf Nükleer Lökosit

SDA : Sabouroud Dekstrozu Agar

SSS : Santral Sinir Sistemi

SVK : Santral Venöz Kateter

TPN : Total Parenteral Nutrisyon

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Yıllara göre 106 kandideminin dağılımı 22

Şekil 2. Yıllara göre *C. albicans*/non-*albicans* kandidemilerinin dağılımı..... 23



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastalara uygulanan invazif terapötik işlemler ile kandidemi etkeni olan türlerin ilişkisi	24
Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi ile <i>C. albicans</i> /non- <i>albicans</i> kandidemilerinin ilişkisi	24
Tablo 3. Hastaların altta yatan hastalıkları ile non- <i>albicans</i> / <i>C. albicans</i> kandidemilerinin ilişkisi	25
Tablo 4. Son bir ayda antimikrobiyal ilaç kullanımı ile kandidemi ilişkisi.....	26
Tablo 5. Eksitus ve kandidemi ilişkisi	26
Tablo 6. <i>C. albicans</i> antifungal duyarlılıkları	27
Tablo 7. <i>C. glabrata</i> antifungal duyarlılıkları	28
Tablo 8. <i>C. tropicalis</i> antifungal duyarlılıkları	28
Tablo 9. <i>C. parapsilosis</i> antifungal duyarlılıkları.....	28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) daha fazla görülür (1). YBÜ'nde bulunan hastalar hem daha sık ve ağır invazif girişimlere maruz kalırlar, hem de daha yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri alırlar (2). Altta yatan ciddi hastalıklar, cerrahi girişimler, uzun süre antibiyotik kullanımı, immünsupresif tedaviler, santral venöz kateter (SVK) varlığı, total parenteral beslenme (TPN) uygulaması gibi ekzojen veya endojen nedenlere bağlı olarak gelişen fungal enfeksiyonlar son on yıldır önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmuştur (3). Fungal enfeksiyonlar YBÜ'nde nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonları arasında dördüncü sıradadır. YBÜ'nde ölüme yol açan monomikrobiyal kan dolaşım enfeksiyonları arasında ise ikinci sıradadır (4). Hastane enfeksiyonlarının %5'i, nozokomiyal fungal enfeksiyonların %80'i *Candida* türleri ile oluşmaktadır (5). YBÜ'nde görülen en sık fungal enfeksiyon etkeni de *Candida* türleridir. *Candida* türleri arasında en sık *Candida albicans* (%60) görülmektedir (4). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* başta olmak üzere non-*albicans* *Candida*'lar YBÜ'nde görülen kandidemilerde etken olarak sık tespit edilmektedir (6).

Kandidemi, klinik olarak ateş veya hipotermi, taşikardi, hiperventilasyon, deri lezyonları, mental değişiklik gibi çok farklı tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Sepsis ve organ yetmezlikleri sık görülür. Tanı ve tedavisi zor bir enfeksiyondur (7). Mortalitenin yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ile korele olarak tedavi maliyetinin artması gibi nedenlerden dolayı kandidemide etkene yönelik erken tedavinin başlanması önemlidir. Erken tedavinin başlanabilmesi için kandidemiye erken tanı konulması gerekir. Kandidemi gelişimini erken tespit edebilmek için *Candida* kolonizasyon indeksi (CKİ), düzeltilmiş kolonizasyon indeksi ve *Candida* skorlaması gibi parametreler tanımlanmıştır. *Candida* kolonizasyonunun kandidemi ve invazif kandidiyazis gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Cerrahi YBÜ'lerinde yapılan çalışmalarda erken antifungal tedavinin başlanması için CKİ'nin belirleyici olabileceği öngörülmektedir (4).

Bu çalışmada amacımız 2011-2015 yılları arasında hastanemiz erişkin YBÜ'lerinde gelişen kandidemilerde etken dağılımının belirlenmesi ve önceki yıllarla (2004-2007 yılları) karşılaştırılması ve non-*albicans* *Candida* türleri ile gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Mantarlara ait ilk bilgiler Hipokrates ve Galen'e kadar uzanır. Galen ve Pepy 1665'de pamukçuğu tanımlamıştır. Langanbek 1839'da ağız içi lezyonu olan bir hastadan mayayı izole etmiştir. 1841'de Emil Berg aftöz membran materyali ile sağlıklı bebekleri aşılıyarak pamukçuğun etiyojisini bulmuştur. 1843'de Robin bu mikroorganizmaya *Oidium albicans* adını vermiştir. Bu tür için tanımlanan 100'den fazla sinonimden ikisi 1890'da Zopf tarafından tanımlanan *Monila albicans* ve 1923'de Berkhout tarafından tanımlanan *Candida albicans*'tır. 1940'lı yıllarda antibiyotik kullanımının artması ile *Candida* enfeksiyonlarının klinik formları görülmeye başlanmıştır (8).

2.2. Mikrobiyoloji

Candida 'lar 4-6 µm çapında, yuvarlak veya oval formda olup tomurcuklanarak (blastosporlarla) çoğalırlar (9). *Candida* 'lar çok katlı hücre duvarına sahiptir. *Candida* 'ların hücre duvarı mannopteinler (%20-23), gluklan (%48-60), kitin (%0.6-2.7), protein (%3-6) ve lipitten (%48-60) oluşur. *Candida* 'ların hücre duvarında bulunan lipitler sterol esterleri (zimosterol), serbest sterol (ergosterol), trigliseritler ve fosfolipitlerden oluşmaktadır (10). Konak hücreye adezyonu sağlayan protein tabakası en dışta yer alır. Bu tabaka N-asetilglukozaminidaz ve asit fosfataz enzimlerini içerir. Mannoproteinlerdeki farklılıklar, *Candida* türlerinin ayrılmasında kullanılır. Ancak, aralarında çapraz reaksiyon da görülebilmektedir (10).

Candida türleri, 2-8 arasında değişen pH ve 20-40°C arasındaki ısılarında ürerler. Hepsi, 25-26°C ya da 37°C'de 2-3 günde Sabouraud dekstroza agarda (SDA pH 5.5) 2-3 mm çapında beyaz veya krem renginde, düzgün yüzeyli veya göbekli koloniler oluşturur. Kültür için alınan örnekler hem 26°C hem de 37°C'de ayrı ayrı inkübe edildiğinde 37°C'de üreme olmaması, saprofitliği ortaya koyan bir özelliktir. Patojen *Candida* 'ların çoğu hem 26°C hem de 37°C'de ürer (9, 11-13).

Candida türlerinin makroskopik ve mikroskopik özellikleri birkaç istisna dışında benzerdir. Türler arası morfolojik farklılıklar mısır unlu agar gibi özel besi yerlerinde saptanabilir. Blastosporlar çoğunlukla eşeysiz organizmalardır, bazıları eşeyli evreye de sahiptir. Türlerin çoğu 'psödohif' oluşturur. *C. albicans*, *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis*'in

bazı kökenleri ‘germ tüp’ ( imlenme borusu) ve ‘gerçek hif’ oluşturma özelliğine de sahiptir. Ps dohifler, tomurcuklanma sırasında meydana gelen uzantının ana hücreden ayrılmaması sonucu gelişir. Gerçek hifler ise apikal uzantı tarzında, septalı ve düzgün kenarlıdır (11).

2.2.1. T r Ayrımı

Doğada yaygın olarak bulunan *Candida* türlerinin 300 kadarı insan ve hayvanlarda enfeksiyon yapar. İnsanda hastalık yapan en az 15 *Candida* türü olup; en sık invazif hastalık etkeni olan türler *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*’dir (10, 11, 14).

- *C. albicans* gerçek hif ve germ tüp oluŐturması ile diğer *Candida* türlerinden ayrılır.
- *C. tropicalis* gerçek hif oluŐturabilir, nadiren klamidospor yapar, s krozu asimile eder.
- *C. glabrata*’nın en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hif veya psödohif görülmemesidir.
- *C. parapsilosis* eğri ve göreceli olarak kısa ps dohife ve nadiren dev hücreleri çaĐrıŐtıran geniş hifal elementlere sahip bir türdür.
- *C. krusei* sikloheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez (15).

2.2.2. Antijenik Yapı

C. albicans hücre duvarında  c önemli yapı bulunur (16) :

1. Beta-glukan (fibriler ağı yapan ana madde)
2. Kitin (hücre duvarına sertlik veren protein)
3. Mannoproteinler (Őekere bağlı proteinler) alkali pH’da  z n r ve fibriler ağa kovalent bağlar ile tutunur.

Hücre duvar yapısına katılan bu maddeler tomurcuklanma sırasında, mitoz (M) fazına geçerken ve geçtikten sonra doku içerisine serbest kalırlar. Hepsisi kuvvetli antijeniktir. Tomurcuklanma ve tam tomurcuklanmanın olacağı noktada hücre duvarındaki

kitin yapıyı gevşetmek ve sitoplazmik genişlemeyi kolaylaştırmak amacıyla zymoliaz, kitinaz, aspartik proteinaz ve beta-merkaptetanol adı verilen litik enzimler; sitoplazmik membranın hemen altından salınır ve periplazmik boşluğa geçer. Salınan bu litik enzimler Con A reseptörüne bağlanır ve hücre duvarının lokal olarak yıkılmasını sağlar.

Zymoliaz litik enzimi fibriler ağı oluşturan beta-glukanı ve buna bağlı olan mannoproteinleri 260 kilodalton (kDa) ve 180 kDa ağırlığında antijenik iki parçaya ayırır. Serbest kalan bu antijenik yapılar *Candida*'ların en önemli antijenleri olup; konak dokuya yayılır (16).

Kitinaz: *Candida* hücre duvarında bulunan ve glukana glikozidik bağlar ile tutunmuş olan kitini parçalayan proteazdır (16).

Fibriler ağın yapısında bulunan glukana; zymoliaz litik enzimi ile yerinden koparıldığında pH çözünme durumuna göre üç farklı tipte konak dokuya yayılır:

1. Alkali pH'da çözünen
2. Asit pH'da çözünen (1,6- beta polimer)
3. Hiçbirinde çözünmeyen (1,6-beta ve 1,3-beta polimer). Konak doku için özellikle çözünmeyen glukana kuvvetli antijen etkisi gösterir (16).

C. albicans'ta saptanan diğer antijenik yapılar salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleridir. İnsanda yaşam boyu *Candida* ile temastan ötürü, hem serumda özgül antikorlar, hem de hücresel bağışıklık oluşur (17).

2.2.3. Virulans Faktörleri

Candida virulans faktörleri; aderans yeteneği, hücre yüzey hidrofobisitesi, yüzey adezyon molekülü, maya-hif dimorfizmi sergileyebilmesi, biyofilm oluşturma, fosfolipaz, fenotipik değişim, aspartil proteinaz, germ tüp, trombosit kaynaklı mikrobisidal peptidlere direnç ve insan benzeri integrinlerdir.

- *Candida* türlerinin aderans yeteneği, özgün (ligand-reseptör etkileşimi) ve özgün olmayan (elektrostatik, van der Waals kuvvetleri) mekanizmaların bir kombinasyonu ile gerçekleşir (18). *Candida* türlerinin hücre yüzeyindeki mannoproteinlerin glikolizasyon

tipi ve derecesi, hücrenin hidrofobitesini ve dolayısıyla da epitelyal yüzeylere tutunmasını etkileyebilir (19-21).

- *C. albicans* yüzey adezyon molekülü ile epitel yüzeylere yapışır (20).
- Maya-hif dimorfizmi; *Candida* türlerinin mikroçevredeki değişikliklere cevap verme yollarından biridir. *C.albicans*, tomurcuklanan maya formu ve uzun mayamsı hücrelerden oluşan, invaziv filamentöz form arasında değişiklik yapabilen dimorfik bir mayadır. Bu iki form arasında değişiklik yapabilme özelliği *C.albicans*'ın bir virulans faktörü olarak belirtilmektedir. *C. albicans* hifleri tigmotrofizm (dokunma hissi) özelliği nedeniyle oluklar ve deliklerden geçerek çoğalabilir ve epitelyal yüzeylere infiltre olabilir (19, 22, 23).
- Biyofilm oluşumu; kateter, eklem ve kalp protezleri gibi yabancı cisimleri kolonize eden mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerden oluşan yapıya biyofilm denir. *Candida*'lar biyofilm oluşturarak çevreden korunur, hücrelerin yüzeylerden kopmalarına engel olur, konak immün sistemine direnç gösterir ve antimikrobiyal ilaçların etkisini zoraştırır (19, 22, 23).
- İnsanda enfeksiyon yapan *Candida* türlerinin çoğu fosfolipaz üreterek konak hücreleri tahrip eder. Ayrıca doku invazyonunda önemlidir.
- Fenotipik değişim; *Candida* türlerinin bir morfolojiden diğerine hızla geçebilme yeteneğidir. Fenotipik değişim terimi tomurcuklanma ve hif oluşumu, proteolitik enzim salgılanması, hücre duvar glikoproteinlerinin ekspresyonu, nötrofillerin oluşturduğu oksidatif hasara direnç gösterme, antifungal duyarlılık ve direnç gibi özellikler konusunda farklılıkları temsil eden katı besiyerlerindeki farklı değişimler için kullanılmaktadır. *C. albicans* kökenlerindeki fenotipik değişikliklerin, besiyerlerinde değişik görünümde koloniler oluşturmalarının, virulans ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (19, 22, 23).
- *C.albicans*'ın tomurcukları ve blastokonidyumları hidrofilik, germ tüpü ise hidrofobiktir. Bazı *Candida* türleri, enfeksiyon savunmasında görev alan proteinleri hidrolize eden aspartil proteinaz salgılar. Aspartil proteinaz ile maya hücreleri keratinize epiteli penetre eder (19, 22, 23).

- *C. albicans*'ın akciğer, karaciğer ve dalakta blastosporlar ve germ tüp oluşumu patojenitesini belirleyen bir diğer faktördür. Böbreklerde uzun filamentler halini alarak patojenitesini güçlendirir. *C. albicans*'ın blastospor halden filamentöz morfolojiye dönüşme kabiliyeti, virulans faktörü için bir anahtardır (20, 21).

- *Candida* hücre duvarının predominant polisakkaridi olan beta glukanın, monosit ve T-lenfositlerde sitokin yapımını baskılayarak *Candida* enfeksiyonlarına karşı konak savunmasını bozduğu belirtilmektedir (24).

2.2.4. Patogenez

Candida türlerinin invazyonunda cilt bariyeri ve hücrel immünite çok önemlidir. Sağlam cilt *Candida* türlerinin invazyonunu engelleyen en etkili bariyerdir. İntravasküler kateter, ülserasyon, yanık gibi durumlar cildi *Candida*'lara karşı geçirgen hale getirir. Maya hücreleri lamina propriaya ulaştıktan sonra, lenfatiklerde ve kan damarlarında, makrofaj içinde veya serbest olarak saptanabilmektedir (25). Sağlam gastrointestinal (GİS) mukoza, *Candida* türleri ile dolaşım invazyonunu önlemede mekanik bariyerdir (26). Antimikrobiyal ilaçlar, GİS mikrobiyotasını bozarak, mantarların seçilip çoğalmasına zemin hazırlar ve hastada invazif enfeksiyona neden olabilir. Barsak lümeninden *Candida*'lar transloke olabilmektedir. Eller, intertriginöz bölgeler, vulvavajinal bölge ve perine gibi nemli bölgeler, cilt ve mukoza tutulumunun sık olduğu bölgelerdir (27-29).

Konağın immünesinde polimorf nükleer lökositler (PMNL), eozinofiller, trombositler, monositler, granülositler, doğal öldürücü hücreler (NK), makrofajlar ve lenfositler rol oynar. PMNL psödohiplere hasar verir ve blastosporları fagosite edip öldürür (27-29). Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AİDS) gibi hücrel immünite bozukluklarında *Candida* mukoziti ve mukozal invazyonuna sık rastlanmaktadır (27-29).

Humoral immünesinin rolü *Candida* enfeksiyonlarında iyi tanımlanamamıştır. Hipogamaglobülinemi ve immunglobulin A defektinde ciddi mantar enfeksiyonlarına rastlanmamıştır, ama yaygın kandidiyazisinde immunglobulin G yüksek titrede saptanmıştır. Komplemanlar *in vitro* ortamda blastosporların optimal opsonizasyonu için gereklidir (27-29).

C. albicans'ın biyofilm oluşturma durumu ise kandidiyazis patogenezi ve kolonizasyonunda ana rol oynamaktadır (27-29).

2.3. *Candida* Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar

Yüzeyel Candida enfeksiyonları: Çoğunlukla kişinin kendi florasından köken alır (9).

1. Oral kandidiyazis
2. *Candida* özofajiti
3. *Candida* vulvovajiniti ve balaniti
4. Mukokutanöz kandidiyazis
5. Onikomikoz

İnvazif Candida enfeksiyonları: Yaygın (dissemine) veya sistemik kandidiyazis olarak da adlandırılır (9).

1. Kandidemi
2. Yaygın kandidiyazis (akut, kronik)
3. Pulmoner kandidiyazis
4. Gastrointestinal kandidiyazis
5. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, beyin apsesi ve metastatik ensefalit)
6. *Candida* kalp tutulumu (endokardit, perikardit)
7. Tromboflebit
8. Üriner sistem enfeksiyonları (renal kandidiyazis, alt üriner enfeksiyon)
9. Osteomyelit
10. Göz tutulumu (endoftalmit, koriyoretinit)
11. Peritonit, intraabdominal apse (9).

2.3.1. İnvazif *Candida* Enfeksiyonları

1. *Kandidemi* : En az bir kan kültüründe *Candida* üremesi olarak tanımlanır (9).

2. a. *Akut Yaygın Kandidiyazis*: Dirençli ateş ile seyredabilen, fulminan seyirli *Candida* enfeksiyonudur. Komplikasyon olarak endoftalmit, endokardit, myokardit, kutanöz apseler, renal apse, beyin absesi, menenjit görülebilir (9).

b. *Kronik Yaygın Kandidiyazis*: Genellikle lösemili hastalarda nötropenik dönemde görülür. Hepatosplenomegali gelişebilir, alkalen fosfataz yüksektir. Hepatosplenik kandidiyazis olarak da adlandırılır (9).

3. *Pulmoner Kandidiyazis*: Çok nadir görülen bir enfeksiyondur. *Candida*'nın solunum sekresyonlarında üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir ancak çok nadir olarak orofaringeal materyallerin aspirasyonu sonrası *Candida* pnömonisi ve absesi geliştiği gösterilmiştir (14).

4. *Gastrointestinal Kandidiyazis*: Çok nadir görülür, genellikle ağır durumdaki kanser hastalarında ve AIDS hastalarında görülür (9).

5. Merkezi sinir sistemi *Candida* enfeksiyonları: Ventriküloperitoneal şant komplikasyonu olarak nöroşirürjikal cerrahi sonrası ve yenidoğanda hematogen enfeksiyon sırasında *Candida* menenjitini izlenebilir (30).

6. *Candida* kalp tutulumu (endokardit, perikardit)

a. *Endokardit*: Hematojen kandidiyazise sekonder olarak kalp doğal/protez kapakları tutulur. *Candida* endokarditi için risk faktörleri intravenöz (İV) uyuşturucu bağımlılığı ve SVK bulunmasıdır. Bakteriyal endokardite kıyasla emboli görülme oranı daha yüksektir (31). Kandidemi tespit edilen tüm hastalara kardiyak görüntüleme yapılarak kardiyak tutulum olup olmadığı değerlendirilmelidir (14).

b. *Perikardit*: Malign hastalığı olanlarda, kardiyak cerrahi geçirenlerde, konak savunma mekanizma bozukluklarında nadir olarak görülebilecek bir komplikasyondur (32).

7. *Tromboflebit*: Uzun süreli kateteri olan hastalarda travmatize damarda süpüratif tromboflebit gelişebilmektedir. Hematojen kandidiyazisin seyrek olarak görülen bir komplikasyonudur (33)

8. *Üriner sistem enfeksiyonları*

a. *Renal kandidiyazis*: Yaygın kandidiyazisli hastalarda *Candida*'nın hematogen yayılımı sonucu gelişir. Apse oluşumu siktir (9).

b. *Alt üriner sistem enfeksiyon:* Üretral kateterden, genital veya GİS'den yayılım sonucu meydana gelir. Kandidüri olgularının çoğu asemptomatiktir (9).

9. *Osteomyelit:* Hematojen yayılıma bağlı gelişir. En sık vertebraları tutar. Median sternotomi komplikasyonu olarak da gözlenir (34).

10. *Göz tutulumu:* Endoftalmit ve koriyoretinit olarak gözlenir (35). Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi saptandıktan ve tedavi başladıktan ilk hafta içinde ayrıntılı göz muayenesi yapılması önerilir. Nötropenik hastalarda ise, nötrofiller koroid veya retinadaki fungal odakların çevresinde görülebilir lezyonlar oluşturacak kadar yeterli aktivite gösteremeyeceğinden nötropeni düzeldikten sonra göz dibi muayenesinin yapılması önerilir (14).

a. *Candida endoftalmiti:* Akut bakteriyel endoftamitten daha sessiz gelişir, anlamlı vitrit vardır, muayenede bulanık bir vitreus görülür. Endoftalmit tanısı için vitreus kültürü yapılmalıdır (35, 36).

b. *Koriyoretinit:* Endoftalmitten çok daha sık görülür ve asemptomatiktir. Göz muayenesinde posterior polde, genelde 10 lezyondan fazla, fokal, derin, beyaz infiltratif lezyonlar görülür. Vitreusda ise bulanıklık olmaz, intraretinal kanamalar, ortası beyaz renkte olan kanama odakları (Roth spots) görülebilir. Koriyoretinit tanısı tipik lezyon görüntüleri ile konulur (9, 35).

11. *Peritonit ve İntraabdominal Apse:* *Candida* intraabdominal enfeksiyonları genellikle polimikrobiyal bir enfeksiyonun parçasıdır. Karın boşluğu ile dış ortam arasında fistül, dren yolu gibi bir bağlantı bulunması risk faktörüdür. Cerrahi yapılan, uzun süreli antibiyotik tedavisi ve TPN alan, immünsupresif hastalarda daha sık olarak görülmektedir (9).

2.4. Kandidemi

2.4.1. Epidemiyoloji

İnvazif fungal enfeksiyonlar (İFE) sıklıkla invazif kandidiyazis (%42) ve invazif aspegiloz (%29) olarak görülürken; kriptokokoz (%4) nadir görülür (37).

İFE'nin en sık görülen etkeni *Candida*'dır ve invazif kandidiyazisin en sık görülen formu da kandidemidir (38). İmmünsupresif tedavi kullanımındaki artışa paralel olarak İFE'lerin görülme sıklığında son on yılda belirgin artış olmuştur. Solid organ ve kök hücre

nakil alıcılarında antifungal profilaksi uygulanmasına rağmen İFE'ler önlenememekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Merkezden merkeze farklı tanımların kullanılması ve farklı risk gruplarının çalışılması nedeniyle İFE'lerin epidemiyolojisini tıp literatüründen derlemek zordur (39). Yakın zamanda Avrupa'da yayımlanmış olan literatürde *Candida* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyon (KDE) sıklığı beş-onuncu en sık görülen enfeksiyon olarak bildirilmektedir (40). *Candida* türleri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kan kültürlerinde koagülaz negatif stafilokok'lar, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* türlerinden sonra dördüncü sırada en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak belirtilmektedir (41).

YBÜ'nde *Candida* türleri içinde en sık görülen *C. albicans* (% 60-70)'dır. İkinci sıklıkta Güney Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da etken *C. parapsilosis* iken, Kuzey Avrupa, Amerika ve Kanada'da *C. glabrata*'dır (40, 42, 43). Son yıllarda non-*albicans* türlerden *C. tropicalis* ile gelişen enfeksiyonlarda da artış olmuştur. Latin Amerika ve Asya-Pasifik bölgelerinde daha sık görülen *C. tropicalis* Türkiye'de de son yıllarda ikinci sıraya yükselmiştir (44). *C. albicans* en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde non-*albicans Candida* türlerinin oranının artış göstermesinin en önemli nedeninin profilaktik ve ampirik olarak azol türevi antifungallerin kullanılması olduğu belirtilmiştir (45). Azol türevi ilaçların yaygın kullanımı *C. albicans* gibi daha duyarlı türlerin prevelansında azalmaya ve azoller için daha yüksek MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri gösteren *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi türlerde artmaya sebep olur (46).

Kandidemi etkeni olan türler ve türlerin insidansı ülkeden ülkeye; aynı ülkedeki hastaneler arasında; yıllar içerisinde değişebilmektedir (47). Kandidemi olgularının %8-30'unda sepsis, %23-38'inde septik şok gelişmektedir. Bu olgularda kaba mortalite %40-60, atfedilebilir mortalite ise %5-71'dir (46, 48). Ülkemizde *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* en sık izole edilen kandidemi etkenleridir (49-51).

2.4.2. Risk Faktörleri

Hastanede yatan hematolojik maligniteli hastalar, solid organ maligniteli hastalar, nötropenik hastalar, GİS cerrahisi geçiren hastalar, prematür bebekler ve 70 yaş üzerindeki hastalar altta yatan tıbbi durumları nedeniyle, yattıkları sürece kandidemi gelişimi

açısından yüksek risk taşırlar. Yüksek risk taşıyan bu hastalarda her sınıftan antibiyotik kullanımı için iki kez, SVK varlığı nedeniyle yedi kez, diğer anatomik bölgelerinde *Candida* kolonizasyonu varsa on kez ve akut hemodiyaliz uygulanması nedeniyle 18 kez daha fazla kandidemi riski mevcuttur (51). Risk faktörlerine sahip her 1000 hastanın 5-10'unda *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) gelişebileceği gösterilmiştir. Kemoterapi ilaçları, siklosporin ve takrolimus gibi immünsupresif ilaç kullanımı, steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, TPN, mekanik ventilasyon, pankreatit, diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), karaciğer yetmezliği, Human Immunodeficiency Virus (HIV), birden çok kan transfüzyonu kandidemi için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (51-53). Bunlara ek olarak uzun süreli YBÜ'nde yatış (>7-21 gün), invazif mekanik ventilasyon uygulanması (>10 gün), Acute Physiology and Chronic Healthy Evolution II (APACHE II) skoru (>20) da risk faktörü olarak bildirilmiştir. Azol türevi antifungal ilaçların profilaksi ve tedavide kullanımı non-*albicans Candida*'ların gelişimi için risk faktörüdür (43, 54, 55). Yapılan çalışmalarda non-*albicans Candida* türleri ile görülen kandidemilerde bir takım spesifik risk faktörleri olabileceği belirtilmektedir; non-*albicans* kandidemilerinin genellikle malignitesi mevcut olan hastalarda, YBÜ ve cerrahi birimlerde yatan hastalarda sık olarak görüldüğü bildirilmektedir. *C. parapsilosis*'te; SVK varlığı ve TPN uygulanımı, *C. krusei* için; lösemi, kemik iliği transplantasyonu (KİT), azollerle profilaksi, yüksek APACHE II skorları, *C. glabrata*'da; azol profilaksisi, solid organ malignitesi, organ nakli, kardiyovasküler hastalıklar, üriner ve vasküler kateterlerin kullanımı risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (43, 54-56).

2.4.3. Klinik

Sepsiste olduğu gibi kandidemide de genel durum bozukluğu, ateş veya hipotermi, takipne, taşikardi, mental durum değişikliği gibi bulgular görülür. Kandidemili hastalarda lökositoz, lökopeni, plazma C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinde artış, hipotansiyon, kardiyak indekste azalma, arteryel hipoksemi, akut oligüri, kreatinin düzeyi artışı, pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni, hiperbilirubinemi ve doku perfüzyon bozuklukları, ciltte döküntü, akut solunum sıkıntısı sendromu görülebilir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji veya ajitasyon şeklinde mental değişiklikler sık görülür. Tedavi edilemediği durumlarda organ yetmezlikleri ve ölüm görülebilir (11, 57, 58).

2.4.4. Tanı

Kandidemilerde erken tanıyı koymak zordur. Kandidemilerin tanısında klinik, kültür, serolojik testler, moleküler testler kullanılmaktadır.

- **Kültür:** En az bir kan kültüründe *Candida* üremesi kandidemi olarak tanımlanır. Etkeni üretme olasılığı düşük olduğu için profilaktik veya ampirik antifungal tedaviye başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır. Otomatize kan kültür yöntemlerinin uygulanmasıyla *Candida* izolasyon oranları artmaktadır. Kan kültüründe *Candida* izole edilme oranı %70 olarak bildirilmektedir (59, 60).

- **İdentifikasyon:** *Candida* türlerinin ilk izolasyonunda ve identifikasyonunda kromojenik besiyerleri (CHROMagar Candida, BD CHROMagar Candida, Candida DI) kullanılabilir. Bu besiyerleri sayesinde *C. albicans* ve non-*albicans* *Candida* türleri birbirinden ayrılabilir. Ayrıca CHROMagar besiyeri flukonazole duyarlı *Candida* türlerinin tanısında ön tarama testi olarak kullanılabilir (61, 62).

C. albicans ve non-*albicans* *Candida* ayrımında germ tüp testi de uygulanır. *Candida* suşları insan veya tavşan serumu içeren tüplerde 2 saat 37 °C'de bekletilerek germ tüp oluşumu yönünden incelenebilir. *C. albicans* maya hücreleri kısa bir hif başlangıcı şeklinde septumlarında boğumlanmasının olmadığı germ tüpler oluşturur (62, 63).

- **Serolojik Testler:** Bakteriyel ve fungal etkenlerin birlikte bulunduğu koşullarda *Candida* izolasyon oranı azalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda özellikle fungal etken izolasyonunu artırmak için değişik serolojik testler geliştirilmiştir. Ancak bu testlerin özgüllük ve duyarlılıkları sınırlı olup rutin hasta tanı ve takibinde kullanılmaları tartışmalıdır. Bu serolojik testlerde mantar hücre duvar antijeni olan mannan, mannana karşı oluşan antikor antimannan ve 1-3-beta-D-glukan kullanılmaktadır (9, 64).

Kan kültüründe üreme saptanamayan invazif enfeksiyonlu olguların tanısında ve tedavinin izlenmesinde Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile saptanan bu parametrelerin yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Ancak mannan ve somatik antijenlere karşı antikor saptanmasının derin enfeksiyon ve mukozal kolonizasyonu ayırt ettirmeyeceği belirtilmektedir. Antikor saptanamayan testlerin belirli aralıklarla yinelenmesi gerektiği ve giderek yükselen değerlerin ise anlamlı olabileceği ifade edilmektedir.

Candida mannanına karşı oluşan antikor (antimannan) saptayan testler, antijen (mannan) seviyelerini saptayan testlerle birlikte değerlendirildiğinde yararlı olabilir. Çünkü hastalığın seyri sırasında antikor ve antijen düzeyleri birbiri ile ters orantılı olabilir. Mannan antijenlerine karşı antikor yanıtı erken dönemde pozitifleşmektedir. Mannan antijeni kandan çabuk kaybolduğu için, lateks partikül aglütinasyon testi ile sık sık mannan antijen takibi yapılması önemlidir. İmmünokompromize hastalarda test sonucunun olumsuz çıkması derin enfeksiyonu dışlatamamaktadır (9).

Mantarların hücre duvarında bulunan 1-3-beta-D-glukan düzeyinin saptanması da yardımcı bir testtir (11). Ancak selülozik membran ile hemodiyaliz yapılan hastalarda, plazma komponentlerinin parenteral infüzyonunda, *Candida* kolonizasyonu varlığında, bakteriyel enfeksiyonlarda, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonlarında, sefepim, piperasilin tazobaktam, amoksisilin klavulonat ve meropenem kullanımında yalancı pozitiflik saptanabileceği belirtilmektedir (64).

• **Moleküler Testler:** Özellikle kültürde üretilmeyen etkenlerin moleküler yöntemler kullanılarak gösterilmesi tanıda önemli avantajlar sağladığı belirtilmektedir. İnvazif fungal enfeksiyonlara kısa sürede özgül tanı konulabilmesi moleküler yöntemlerin önemini artırmaktadır. Bununla birlikte henüz kandidemi tanısında kullanılacak standardize moleküler bir tanı yöntemi şu anda bulunmamaktadır (65, 66, 67).

2.4.5. Tedavide Kullanılan Antifungal İlaçların Özellikleri

Antifungal ilaçlar dört sınıfa ayrılır;

1. Polienler (Amfoterisin B deoksikolat, Lipid formülasyonlu Amfoterisin B)
2. Flusitosin
3. Azoller
4. Ekinokandinler (68).

1. Polienler (Amfoterisin B deoksikolat, Lipid formülasyonlu Amfoterisin B) :

Amfoterisin B deoksikolat (AMB-d): Polien grubu antifungal olup *Streptomyces nodosus*'tan elde edilir. Lipofilik yapıda olması nedeni ile memeli hücrelerinde kolesterole ve fungal sitoplazmik membranda ergosterole bağlanarak membran bütünlüğünü bozar ve hücre ölümüne sebep olur. Funguslar nadiren de olsa membran ergosterol içeriğini

azaltarak veya ergosterole bağlanma noktasını değiştirerek amfoterisin B'ye direnç geliştirebilir. Oral absorpsiyonu azdır bu nedenle sistemik fungal enfeksiyonlarda İV olarak kullanılır. Amfoterisin B deoksikolat aferent renal arteriyollere direkt vazokonstrüktif etkisi nedeniyle nefrotoksiktir. Potasyum kaybı yapabileceğinden potasyum takibi de yapılmalıdır (68).

Lipid formülasyonlu Amfoterisin B (LFAMB): Liposomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks ve amfoterisin B kolloidal dispersiyon olarak üç tane lipit formülü bulunmaktadır. Ateş ve nefrotoksisite gibi yan etkiler klasik formuna kıyasla lipid formülasyonlarında daha azdır (68).

2. *Flusitosin:* Suda çözünebilen bir florin analogudur. Proteinlere bağlanma oranı düşüktür. *C. krusei* dışındaki *Candida*'lara etkilidir. Tek başına kullanıldığında sıklıkla direnç oluştuğundan mutlaka kombine tedavide kullanılmalıdır (68).

3. *Azoller:* İmidazol ve triazoller funguslarda ianosterolün C14-a'ya demetilasyonunu inhibe eder. C14-a metilsterol birikimi sonucunda ergosterol konsantrasyonu azalır. En önemli sorun azol grubuna direnç gelişimidir. Direnç mekanizması eflüks pompası ile ilacın dışa atılımının artması yanında, C14-a demetilaz enziminde değişme veya artmadır (68).

a) *Flukonazol:* *C.albicans*'da ve non-*albicans Candida*'larda flukonazol direnci gelişebilmektedir. *C. krusei* intrinsik olarak flukonazole dirençlidir. Flukonazolun GİS'den emilimi iyi olup; %60-75'i değişmeden idrarla, %8-10'u metabolit olarak dışkıyla atılır. Serum proteinlerine %11 oranında bağlanır. Beyin omurilik sıvısında eş zamanlı kan düzeyinin %70'i bulunur (68).

b) *Vorikonazol:* Flukonazolden türetilmiş sentetik triazoldür. Sitokrom P-450 sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe eder. Oral biyoyararlanımı %96'dır. Plazma proteinlerine %58 oranında bağlanır, %2'den azı değişmeden idrarla atılır. En önemli yan etkisi görmede bozulma olup; bulanık görme, renk ayırt etmede bozulma ve fotofobi yapabilir (68).

c) *Posakonazol:* İkinci kuşak bir triazol olup, etkisini ergosterol biyosentezinde temel basamağı katalize eden lanosterol 14-alfa-demetilaz (CYP51) enzimini inhibe ederek gösterir. Zigomiçesler hariç maya ve birçok küf mantarına etkilidir. En fazla dışkı ile atılır.

Posakonazole karşı en önemli direnç mekanizması hedef protein CYP51'deki substitusyonların kazanılmasıdır (68).

d) *Ravukonazol*: İkinci kuşak bir triazoldür. Posakonazol gibi zigomiçesler hariç maya ve birçok küf mantarına etkilidir (68).

4. *Ekinokandinler (Kaspofungin, Anidulafungin, Mikafungin)*: 1,3-beta-D-glukan sentezini inhibe ederek etki eder. Fungus hücre duvar bütünlüğü ve morfolojisi bozulur. Genel olarak diğer antifungallere dirençli olan suşlar dahil olmak üzere *Candida*'lara etkilidir. *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'ye etkinlikleri daha az olmakla birlikte klinik önem taşımaz (68).

a) *Kaspofungin*: Karaciğer ve böbrek doku düzeyleri serum düzeylerinden daha yüksektir. Akciğer ve dalak düzeyleri ise serum düzeyleri ile benzerlik gösterir. Orta derecede hepatik yetmezlikte doz azaltılır, ileri derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur (68).

b) *Anidulafungin*: Yarı sentetik bir ekinokandin olup, etkisini memeli hücrelerinde bulunmayan ama fungal hücrelerde bulunan bir enzim olan 1-3-beta-D-glukan sentazı seçici olarak inhibe ederek gösterir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (68).

c) *Mikafungin*: Nötropenik hastalarda özofajiyal kandidiyazis tedavi ve profilaksisi için kullanılabilir. Hematolojik hastaların *Candida* profilaksisinde flukonazole üstün olduğu bildirilmiştir. AIDS'li hastalarda özofajiyal kandidiyaziste etkili ve güvenli olduğu belirtilmektedir. Profilaksi dozu 50 mg/gün İV; tedavi dozu 150 mg/gün İV'dir. Karaciğerden metabolize edilir. Hiperbilirubinemi, bulantı, diyare, lökopeni ve eozinofili yapabilir (69).

2.4.6. Tedavi

Genel olarak *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* amfoterisin B ve flukonazole duyarlıdır. *C. glabrata*'nın çoğu izolatında flukonazol duyarlılığı azalmıştır. Bazı *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatları da amfoterisin B'ye dirençli olarak saptanmıştır. *C. krusei* flukonazol'e, *C. lusitaniae* ise amfoterisin B'ye dirençlidir. Ekinokandinlerin MİK değeri *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil *Candida* türlerinin bir bölümü için düşüktür. Diğer

birçok *Candida* türlerine göre *C. parapsilosis*'in ekinokandinlere *in vitro* duyarlılık daha az gösterdiği belirtilmektedir, ancak bu kanıtlanmış değildir (14).

Kandidemisi olan tüm hastalar etkin antifungal ilaç ile mutlaka tedavi edilmelidir. Santral kateteri olan hastalarda kateter mümkünse çıkarılmadır. Metastatik *Candida* lezyonu olmayan hastalarda tedavi kan kültüründe üreme olmadığı görüldükten sonra 14 gündür (14).

Kandidemili tüm hastalarda başlangıç tedavinin yedinci gününde ayrıntılı fundoskopik muayene ile göz tutulumu olup olmadığı incelenmelidir (14). Ancak nötropenik hastalarda, nötrofiller koroid veya retinadaki fungal odakların çevresinde görülebilir lezyonlar oluşturacak kadar yeterli aktivite gösteremeyeceğinden, nötropenik hastalarda göz lezyonları saptanamayabilir. Nötropeniden çıktıktan sonra hastalara tekrar göz muayenesi yapılmalıdır. Göz tutulumu olan hastalarda tedavi süresi en az 4-6 haftadır (68). Kandidemili tüm hastalarda ekokardiyografi ile kardiyak görüntüleme de yapılmalı ve endokardit açısından değerlendirilmelidir. Endokarditli hastalarda tedavi kapak değişimi yapıldıktan sonra en az altı haftadır (14). Kandidemili hastalarda ayrıca tomografi veya ultrasonografi ile görüntüleme yapılmalı, genitoüriner sistem, karaciğer ve dalakta tutulum olup olmadığı belirlenmelidir (14).

Tedavi; nötropenik olmayan hastalarda ve nötropenik olan hastalarda kandidemi tedavisi olarak iki şekilde incelenmiştir (14).

a) Nötropenik Olmayan Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Kandidemi tedavisinde ilaç seçiminde; son dönem azol kullanım öyküsü, antifungal ilaca intolerans öyküsü, belirli bir merkezde baskın *Candida* türleri ve duyarlılık verileri, hastalık şiddeti, komorbiditeler, santral sinir sistemi (SSS), kalp kapakçığı ve/veya viseral organ tutulumu dikkate alınmalıdır. Yetişkin hastalarda başlangıç tedavisi olarak flukonazol (12 mg/kg yükleme dozu, sonra 6 mg/kg idame dozu) veya ekinokandin (kaspofungin 70 mg yükleme dozu, 50 mg/gün idame dozu; mikafungin 100 mg/gün; anidulafungin 200 mg/gün yükleme dozu, 100 mg/gün idame dozu) önerilmiştir. Orta-ciddi hastalıkları olan veya son zamanda azol almış hastalar için uzman paneli ekinokandin ile tedaviye başlanmasını önermektedir. Flukonazol, daha az kritik olan hastalar ve son zamanda azol almamış hastalar için önerilir. Ekinokandinden flukonazole geçiş, kan

kültüründe üreme olan izolatın flukonazole duyarlı olması durumunda veya kliniği stabil olan hastalar için önerilmektedir (14).

Bütün kandidemili hastalarda azol duyarlılığı çalışılmalıdır. Öncesinde ekinokandin tedavisi alan *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* kandidemilerinde mutlaka azol ve ekinokandin duyarlılığı çalışılmalıdır. *C. glabrata*'da azol duyarlılığı varsa azole geçiş yüksek doz flukonazol 12 mg/kg/gün veya vorikonazol 2x3-4 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Flukonazole veya vorikonazole geçiş suş duyarlılığı onaylanmadan önerilmemektedir (14).

Azol veya ekinokandinlere direnç veya intolerans varsa AMB-d (0.5-1.0 mg/kg/gün) veya LFAMB (3-5 mg/kg/gün) alternatif olarak kullanılır (14).

Vorikonazol 2x6 mg/kg yükleme, sonra günde 2x3 mg/kg idame dozu kandidemi için etkilidir. Vorikonazol duyarlı *C. glabrata* veya *C. krusei*'nin neden olduğu seçilmiş kandidiyazis olgularında tedavi devamında oral olarak da kullanılır.

Belirgin metastatik komplikasyonlar olmayan kandidemilerde önerilen tedavi süresi, *Candida* türlerinin kan dolaşımından temizlenmesi ve kandidemi semptomlarının düzelmesi belgelendikten sonra iki haftadır (14).

Kandidemisi olan, endokardiyal veya SSS tutulum şüphesi olan hastaların başlangıç tedavisinde flukonazol yer almamalıdır; LAMB (endokardiyal/SSS tutulumlu kandidemilerde) veya ekinokandin (endokardiyal tutulumlu) ile tedaviye başlanması önerilmektedir (14).

Ekinokandin veya azollere karşı intolerans öyküsü olduğunda, tedaviye dirençli enfeksiyonlarda veya *Cryptococcus neoformans* gibi *Candida* olmayan mayaların neden olabileceği bir enfeksiyon şüphesi varlığında polienler başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir (14).

C. lusitaniae'nin neden olduğu kandidemilerde *in vitro* poliene direnç gösterebilmesi nedeniyle flukonazol veya ekinokandin ile tedavi edilmesinin AMB-d'den üstün olduğu belirtilmektedir. Ekinokandin veya flukonazole intolerans durumunda LFAMB kullanılabilir (14).

Tedaviye başlandıktan bir hafta içinde dilate fundoskopik muayene ve kan dolaşımından *Candida* temizlenmesini belgelemek için gün aşırı kontrol kan kültürü alınması, kandidemili tüm hastalar için önerilir (14).

- Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Nötropenik hastalarda kandidemi tedavisi için yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur. İnvazif kandidiyazisi önlemek için profilakside flukonazol kullanımı nötropenik hastalarda dirençli suşlarla kandidemilere neden olabilir. Hastanın nötropeniden çıkması, kandidemi iyileşmesinde son derece önemlidir. LFAMB veya ekinokandinler tedavide ilk tercihtir (14).

Ekinokandin (kasporfungin: 70 mg yükleme dozu, 50 mg/gün idame dozu; mikafungin 100 mg/gün; anidulafungin 200 mg yükleme dozu, 100 mg/gün idame dozu) veya LFAMB (3-5 mg/kg/gün) önerilir (14).

Az kritik hastalarda ve yakın zamanda azol kullanmamış hastalarda flukonazol (12 mg/kg yükleme dozu, 6 mg/kg idame dozu) uygun bir alternatiftir. Ek olarak küflere de etkinliğin sağlanması gerektiği durumlarda vorikonazol (2x6 mg/kg/gün yükleme, 2x3 mg/kg/gün idame) kullanılabilir (14).

C. glabrata'nın etken olduğu kandidemi tedavisinde ekinokandinler veya LFAMB tercih edilir, ancak suş duyarlılığı çalışılmalıdır (14).

C. krusei'nin etken olduğu kandidemi tedavisinde ekinokandin, LFAMB veya vorikonazol önerilir.

Metastatik komplikasyonu olmayan kandidemi için önerilen tedavi süresi: *Candida*'nın kan dolaşımından temizlenmesi, kandidemi semptomlarının iyileşmesi ve nötropenin düzelmesi belgelendikten sonra iki haftadır (14).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışma 1 Ocak 2011-31 Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi erişkin YBÜ'nde yatan hastalarda yapıldı. Hastanemiz üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastane olup, YBÜ yatak sayısı 81'dir. Erişkin cerrahi YBÜ'mizde toplam 32 yatak ve erişkin dahili YBÜ'lerimizde toplam 17 yatak vardır. Çalışmaya YBÜ'ne yatışından en az 48 saat sonra kandidemi gelişen 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların YBÜ'ndeki epidemiyolojik ve klinik verileri yapılandırılmış formlara retrospektif olarak kaydedildi.

Hastaların: Yaş, cinsiyet, SVK varlığı, üriner kateter varlığı, entübasyon durumu, TPN kullanımı, altta yatan hastalıkları (DM, solid organ malignitesi, hematolojik malignite, solid organ nakli, KOAH, akut/kronik böbrek yetmezliği), son bir ay içinde kemoterapi alma durumu, son bir ay içinde radyoterapi alma durumu, son bir ay içinde kullandığı antibiyotikler, son bir ay içinde immüsupresif tedavi kullanımı, son bir ay içinde steroid kullanımı, son bir ay içinde nötropeni varlığı, son bir ay içinde geçirmiş olduğu abdominal/abdomen dışı cerrahi girişim, kandidemi öncesi antifungal profilaksi durumu, hemodiyaliz durumu, kandidemi etkeni olan *Candida* türü, etken olan *Candida* türünün antifungal duyarlılık durumu, kandidemi sonrası erken ölüm/geç ölüm durumu incelendi.

3.2. Tanımlar ve Veri Toplama

- *Erişkin hasta*: 18 yaş ve üzeri hastalar olarak tanımlandı.
- *Kandidemi*: En az bir kan kültüründe *Candida* türünün izole edilmesi olarak tanımlandı.
- *İmmüsupresyon*: Hastaların son bir ay içinde almış oldukları kemoterapi, radyoterapi, solid organ nakli yapılan hastaların kullanmakta oldukları immüsupresif ilaç rejimleri (takrolimus, sirolimus vb), son bir ay içinde uygulanmış olan steroid tedavisi olarak değerlendirildi.
- *Nötropeni*: Tam kan sayımında mutlak nötrofil sayısının $\leq 500 /\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı.

- *Erken ölüm*: Kandidemi sonrası ilk 7 günde gelişen ölümler erken ölüm olarak tanımlandı.

- *Geç ölüm*: Kandidemi tespitinden ≥ 8 gün sonra gerçekleşen ölümler geç ölüm olarak tanımlandı.

- Daha önceki çalışmalarda kandidemi için risk faktörü olarak belirlenen hastaların altta yatan hastalıkları ve klinik durumları; DM, KOAH, solid organ malignitesi, hematolojik malignite, akut/kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz uygulanımı, SVK varlığı, TPN kullanımı, son bir ayda antibiyotik kullanımı hasta kayıtlarından ulaşılarak değerlendirildi.

- Hastaların son bir ay içinde geçirmiş oldukları abdominal/abdomen dışı cerrahi girişimlerine hasta kayıtlarından ulaşıldı. Kan kültüründe üremiş olan *Candida* türleri *C.albicans* ve non-*albicans Candida* olarak incelendi. Antifungal duyarlılıkları kayıt edildi.

3.3. Mikrobiyolojik Analiz

Çalışma retrospektif nitelikte olup, mikrobiyoloji laboratuvarımızdan sonuçlar alınarak yapılmış olmakla birlikte, laboratuvarımızda rutin uygulanan maya izolasyon ve identifikasyon yöntemi aşağıdaki gibidir;

Hastaların kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton- Dickinson™, ABD) otomatize kan kültür sisteminde beş günlük inkübasyona alındı. İnkübasyon süresi içinde kan kültüründe üreme sinyali olduğunda gram boyama yapılarak eş zamanlı olarak koyun kanlı agar besiyerine ve eozin metilen blue (EMB) besiyerine pasaj yapılarak 24-48 saat 37 °C'de inkübe edildi. Gram boyamada koloni morfolojisi mayaya benzeyen örneklerden CHROMagara ekim yapıldı. Ertesi gün koloni morfolojisi mayaya benzeyen örnekler plazma koagülaza alındı ve germ tüp yapımını değerlendirmek üzere 37°C'de de iki saat inkübe edilerek sonrasında mikroskopta incelendi. Germ tüp yapan örnekler *C. albicans* olarak tiplendirildi. Germ tüp testi negatif olanlar API 20AUX (BioMérieux™, Fransa) ticari kiti ile değerlendirmeye alınarak ve PHOENIX 100 cihazında 24 saat süre ile non-*albicans Candida*'ları isimlendirmek için mantar panelinde çalışıldı. Antifungal duyarlılık, E-test (AB BIODISK, İsviçre) yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberine göre çalışıldı. 2008 – 2012 arası CLSI 2008 (Reference method for broth dilution

antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard—3rd ed. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA) rehberine göre, 2013 yılından itibaren ise CLSI 2012 (Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA) rehberine göre çalışıldı. 2014 Ağustos ayından itibaren EUCAST'e göre çalışıldı. EUCAST Antifungal Breakpoints v. 7.0. EUCAST her yıl revize edilmektedir.

Antifungal duyarlılık RPMI besiyerinde E-test stribi ile çalışıldı. Azoller için koloni morfolojisinin küçülmeye başladığı nokta (trailing microcolonies) yani artık normal koloniden mikrokolonilere geçiş yaptığı nokta MİK değeri olarak verildi. Amfoterisin B'de komplet inhibisyonun olduğu nokta (clear endpoint) verildi. Ekinokandinlerde (kaspofungin ve anidulafungin) zon içi üreyen mikrokoloniler göz ardı edildi, makrokolonilerin bittiği yer MİK değeri olarak verildi. Flusitozin için %90 inhibisyonun olduğu zon MİK kabul edildi.

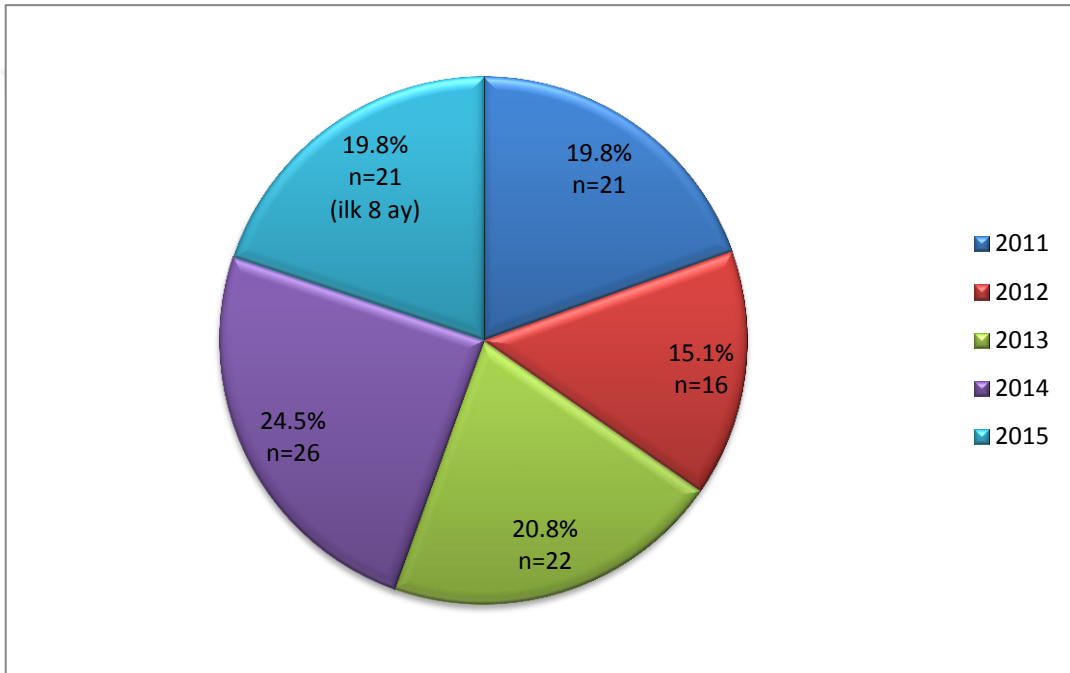
3.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, altta yatan klinik durumlarının istatistiksel analizi IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait sayısal verilerin ortalaması, standart hata değerleri hesaplandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyumu ve homojenlik test sonuçlarına göre normal dağılıma uygun veriler için iki bağımsız grup ortalaması arasındaki farkın önemlilik testi T-testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uygun olmayan veriler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerde ise Ki-Kare ve Fisher's Exact analizi uygulandı ve sonuçların $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

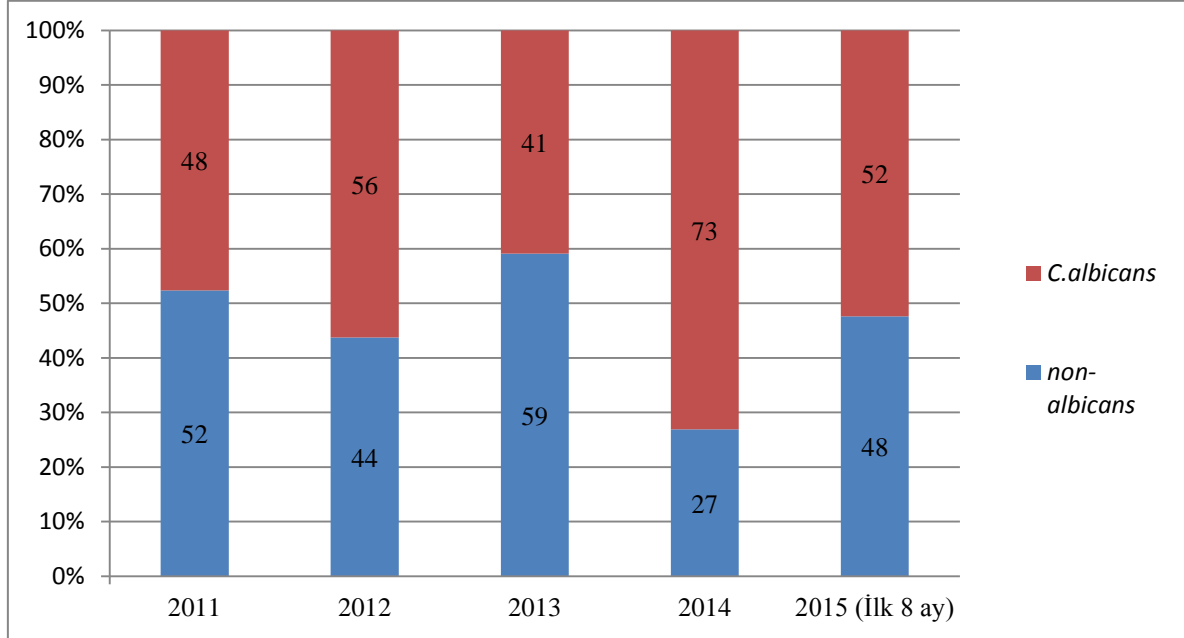
Çalışmaya, 1 Ocak 2011- 31Ağustos 2015 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanemiz cerrahi ve dahili YBÜ'lerine yatışından en az 48 saat sonra kandidemi gelişen 106 erişkin hasta alındı. Bu olguların 58'inde (%55) *C. albicans*, 48'inde (%45) non-*albicans Candida* türleri izole edildi.

Yıllara göre 106 kandideminin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir: 2011 yılında 21 (%19.8), 2012 yılında 16 (%15.1), 2013 yılında 22 (%20.8), 2014 yılında 26 (%24.5) ve 2015 yılı ilk sekiz aylık sürede 21 (%19.8) olgu olarak gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Yıllara göre 106 kandideminin dağılımı

C. albicans/non-*albicans* *Candida* izolatlarının yıllara göre yüzdelerinin dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir. Yıllar arasında *C. albicans*/non-*albicans* türlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,221) (Şekil 2).



Şekil 2. Yıllara göre *C. albicans*/non-*albicans* kandidemilerinin dağılımı

Erişkin YBÜ’lerimizde en sık *C. albicans* %55 (n=58) kandidemisi görüldü. Non-*albicans* kandidemilerinde sıklık sırasına göre *C. glabrata* %19 (n=20) izole edilirken *C. tropicalis* %11 (n=12), *C. parapsilosis* %7 (n=7), *Candida* spp %4 (n=4), *C. lusitaniae* %2 (n=2) olarak izole edildi. *C. famata*, *C. guilliermondii* ve *C. dubliniensis* ise birer adet izole edildi.

Kandidemi öncesi YBÜ’nde yatış günü ortalaması 23,31±31,52 gün olarak saptandı. *C. albicans* kandidemilerinde kandidemi öncesi YBÜ’nde yatış günü ortalaması 21,43±30,28 gün, non-*albicans* *Candida* kandidemilerinde 25,58±35,77 gün idi. *C. albicans*/non-*albicans* kandidemilerinde YBÜ yatış günü ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,464).

YBÜ’nde 106 kandidemi olgusunun %64’ü (n=68) kadın olup; kadınlardaki kandidemilerin %57’si (n=39) *C. albicans* kandidemileri olarak saptandı. Erkek hastalarda saptanan 38 kandidemide ise *C. albicans* ve non-*albicans* türleri eşit oranda saptandı. Non-*albicans* ve *C. albicans* türleri içinde cinsiyet grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,124).

Kandidemi saptanan 106 erişkin hastanın yaş aralığı 31-93 yıl, yaş ortalaması 65,38 olarak bulundu. *C. albicans* ile kandidemi gelişen olgularda yaş ortalaması 65,93±15,38 yıl, non-*albicans* kandidemilerinde ise 64,56±15,59 yıl olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,575).

Hastalara uygulanan invazif terapötik işlemler ile non-*albicans Candida/C. albicans* kandidemi ilişkisi incelendiğinde; entübasyon, mekanik ventilasyon, SVK ve üriner kateter varlığı, TPN kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara uygulanan invazif terapötik işlemler ile kandidemi etkeni olan türlerin ilişkisi

İnvazif terapötik işlemler	non- <i>albicans</i> n (%)	<i>C. albicans</i> n (%)	Total n (%)	p
Entübasyon	24 (51)	23 (49)	47 (100)	0,375
Mekanik ventilasyon	25 (53)	22 (47)	47 (100)	0,491
Santral venöz kateter	50 (54)	43 (46)	93 (100)	0,412
Üriner kateter	54 (55)	44 (45)	98 (100)	0,455
TPN	41 (56)	32 (44)	73 (100)	0,425

Hastaların buldukları YBÜ ile kandidemi ilişkisi incelendiğinde; dahili ve cerrahi YBÜ'leri ile non-*albicans/C. albicans* kandidemileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,427) (p=0,355) (Tablo 2).

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi ile *C. albicans/non-albicans* kandidemilerinin ilişkisi

Yoğun Bakım Ünitesi	<i>C. albicans</i> n (%)	non- <i>albicans</i> n (%)	Total n (%)	p
Dahili YBÜ	19 (56)	15 (44)	34 (100)	0,427
Cerrahi YBÜ	38 (53)	34 (47)	72 (100)	0,355

C. albicans ve non-*albicans Candida* türleri ile kandidemi gelişen hastalar altta yatan hastalıkları açısından değerlendirmeye tabi tutulduğunda; DM (p=0,058), KOAH (p=0,116), hematolojik malignite (p=0,298), solid organ malignitesi (p=0,155), solid organ nakli (p=0,175), nötropeni (p=0,510), böbrek yetmezliği (p=0,097), hemodiyaliz (p=0,151) ve immunsupresif tedavi (p=0,152) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların altta yatan hastalıkları ile non-*albicans*/*C. albicans* kandidemilerinin ilişkisi

Hastalık	non- <i>albicans</i> n (%)	<i>C. albicans</i> n (%)	Total n (%)	p
DM	20 (66,7)	10 (33,3)	30 (100)	0,058
KOAH	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100)	0,116
Hematolojik malignite	3 (75)	1 (25)	4 (100)	0,298
Solid organ malignitesi	29 (54,7)	24 (45,3)	53 (100)	0,155
Solid organ nakli	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100)	0,175
Nötropeni	1 (50)	1 (50)	2 (100)	0,510
Böbrek yetmezliği	23 (63,9)	13 (36,1)	36 (100)	0,097
Hemodiyaliz	17 (51,5)	16 (48,5)	33 (100)	0,151
İmmünesupresif tedavi	18 (58,1)	13 (41,9)	31 (100)	0,152

Kandidemi öncesi son bir ayda 106 hastanın 70'inde antifungal kullanım öyküsü vardı. Kandidemi öncesi flukonazol ve vorikonazol kullanım öyküsü ile non-*albicans*/*C. albicans* kandidemi görülme sıklığı değerlendirildi. Kandidemi öncesi flukonazol kullanan hastalarda istatistiksel olarak non-*albicans* kandidemisi daha sık görüldü (p=0,000). Benzer şekilde vorikonazol kullanan hastalarda da non-*albicans* *Candida* kandidemisi istatistiksel olarak daha sık görüldü (p=0,000) (Tablo 4).

Kandidemi öncesi 106 hastanın 105'inde son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların 47'sinde (%45) non-*albicans* türleri ile ve 58'inde (%55) *C. albicans* ile kandidemi görüldü. Tablo 4'de son bir ayda kullanılan antibiyotikler ile non-*albicans*/*C. albicans* kandidemi görülme ilişkisi gösterilmiştir. Belli bir antibiyotik ile kandidemi türü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Son bir ayda antimikrobiyal ilaç kullanımı ile kandidemi ilişkisi

Antibiyotik	non- <i>albicans</i> n (%)	<i>C. albicans</i> n (%)	Total n (%)	p
Karbapenem	31 (43,7)	40 (56,3)	71 (100)	0,393
Glikopeptid	27 (48,2)	31 (51,8)	58 (100)	0,366
Sefalosporin	17 (53,1)	15 (46,9)	32 (100)	0,217
Kinolon	12 (42,9)	16 (57,1)	28 (100)	0,461
Aminoglikozid	0 (0)	3 (100)	3 (100)	0,154
Diğer antibiyotik	36 (46,8)	41 (53,2)	77 (100)	0,322
Tigesiklin	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	0,599
Gansiklovir	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100)	0,423
Kolistin	9 (45)	11 (55)	20 (100)	0,579
Piperasilin-tazobaktam	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)	0,245
Kaspofungin	2 (50)	2 (50)	4 (100)	0,621
Amfoterisin B	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0,545
Flukonazol	30 (88,2)	4 (11,8)	34 (100)	0,000
Vorikonazol	27 (87,1)	4 (12,9)	31 (100)	0,000

Kandidemi görülen 106 hastanın 24'ü abdominal (%23), 17'si abdomen dışı cerrahi (%16) geçirmişlerdi. Abdominal cerrahi geçiren hastaların %50'sinde *C. albicans* ve %50'sinde non-*albicans Candida* türleri ile oluşan kandidemi görüldü. Uygulanan abdominal cerrahi bakımından *C. albicans* ve non-*albicans* grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,379$). Abdomen dışı cerrahi geçiren hastalarda non-*albicans* kandidemisi (%59) daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,166$).

Kandidemili 106 hastanın 73'ü (%69) eksitus oldu. Eksitus olan hastaların 39'u (%53) non-*albicans* ve 34'ü (%47) *C. albicans* kandidemi olgularıydı. Eksitus durumu açısından non-*albicans Candida/C. albicans* kandidemileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,427$) (Tablo 5).

Tablo 5. Eksitus ve kandidemi ilişkisi

	non- <i>albicans</i> n (%)	<i>C. albicans</i> n (%)	Total n	p
Eksitus	39 (53)	34 (47)	73	0,427

Yüzaltı kandidemi olgusunun 30'u ilk 7 gün içinde (erken) eksitus olmuşken; geç ölüm (8-60 gün) 43 olguda görüldü. Non-*albicans* kandidemilerinde geç ölüm görülme

oranı %53.5 (n=23/43) *C. albicans* kandidemilerine kıyasla daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p=0,097). Erken ölüm *C. albicans* kandidemilerinde non-*albicans* kandidemilerine kıyasla daha sık (%63, n=19/30) görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p=0,201).

Antifungal duyarlılık 106 kandidemi suşunun sadece 82'sinde (%77) çalışıldı. Çalışma süresi boyunca üç farklı yöntem ile antifungal duyarlılık çalışıldığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Ellisekiz *C. albicans* suşunun 48'inde (%83), 20 *C. glabrata* suşunun 12'sinde (%60), 12 *C. tropicalis* suşunun yedisinde (%58), yedi *C. parapsilosis* suşunun altısında (%86) çalışılan antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir. Çalışmamızda az sayıda izole ettiğimiz *Candida* spp (n=4), *C. lusitaniae* (n=2) ve birer adet izole edilen *C. famata*, *C. guilliermondii* ve *C. dubliniensis*'in suş duyarlılığı, sayı azlığı nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Antifungal duyarlılık testlerinde flusitosin, flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol hepsinde çalışırken, kaspofungin ve amfoterisin B bazı *Candida* suşlarında çalışılmıştır. Toplam 106 *Candida* suşunun 15'inde kaspofungin duyarlılığı, 39'unda amfoterisin B duyarlılığı çalışılmış ve hepsinde duyarlı bulunmuştur. Antifungal duyarlılık çalışılan *C. albicans* ve *C. parapsilosis* suşlarının hepsi flusitosin, flukonazol, vorikonazol ve itrakonazole duyarlı bulundu (Tablo 6-9).

Tablo 6. *C. albicans* antifungal duyarlılıkları (n=48)

<i>C. albicans</i>	Duyarlı n (%)	Doza bağlı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Flusitosin	48 (100)	-	-
Flukonazol	48 (100)	0 (0)	0 (0)
Vorikonazol	48 (100)	0 (0)	0 (0)
İtrakonazol	48 (100)	0 (0)	0 (0)

Tablo 7. *C. glabrata* antifungal duyarlılıkları (n=12)

<i>C. glabrata</i>	Duyarlı n (%)	Doza bağı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Flusitosin	12 (100)	-	-
Flukonazol	5 (42)	4 (33)	3 (25)
Vorikonazol	6 (50)	3 (25)	3 (25)
Itrakonazol	6 (50)	3 (25)	3 (25)

Tablo 8. *C. tropicalis* antifungal duyarlılıkları (n=7)

<i>C. tropicalis</i>	Duyarlı n (%)	Doza bağı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Flusitosin	6 (86)	1 (14)	-
Flukonazol	6 (86)	1 (14)	0 (0)
Vorikonazol	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Itrakonazol	6 (86)	1 (14)	0 (0)

Tablo 9. *C. parapsilosis* antifungal duyarlılıkları (n=6)

<i>C. parapsilosis</i>	Duyarlı n (%)	Doza bağı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Flusitosin	6 (100)	-	-
Flukonazol	6 (100)	0 (0)	0 (0)
Vorikonazol	6 (100)	0 (0)	0 (0)
Itrakonazol	6 (100)	0 (0)	0 (0)

5. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarında *Candida*'ların ABD'de üçüncü-dördüncü, Avrupa'da beşinci-onuncu ve Türkiye'de altıncı sıralarda yer aldığı bildirilmektedir (1, 14, 41, 43, 44, 70-72). Hastanemizde 2004-2007 yılları arasında kandidemi, kan dolaşımı enfeksiyonları arasında dördüncü sıklıkta tespit edilmiştir (73). Hastanemizde 2011-2015 yılları arasında yaptığımız bu çalışmada ise kan dolaşımı enfeksiyonları arasında *Candida*'lar beşinci sıklıkta tespit edilmiştir.

Erbay H ve arkadaşlarının 113 kandidemili hastada yaptığı çalışmada yaş aralığı 18-93 yıl olup, %41'i kadın, %59'u erkek olarak bildirilmiştir (1). Çalışmamızda kandidemi vakalarının yaş aralığı 31-93 yıl, yaş ortalaması 65,3 yıl olup; %64'ü kadındı. *C. albicans* kandidemilerinde yaş ortalaması 65,93±15,38 yıl, non-*albicans Candida* kandidemilerinde ise 64,56±15,59 yıldır. İtalya'dan Bassetti M ve arkadaşlarının çalışmasında kandidemi daha sık erkeklerde (%61) görülmüş; *C. albicans* kandidemi yaş ortalaması bizim çalışmamızdan düşük (58,4±15,4 yıl) ancak non-*albicans* kandidemi yaş ortalaması benzer (64,4±11,4 yıl) olarak bulunmuştur (42). Çalışmamızda kadın hastaların %57'sinde *C. albicans* kandidemisi, %43'ünde non-*albicans* kandidemisi görüldü. Erkek hastalarda ise *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemi görülme sıklığı eşit olarak saptandı. Hem bizim çalışmamızda hem de Bassetti M ve arkadaşlarının çalışmasında kandidemi görülen olguların yaş ve cinsiyet açısından *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri risk faktörleri açısından yaş ve cinsiyet açısından diğer üç çalışmada da istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (53, 74, 75).

Kandidemi etkeni olan türler ve kandidemi insidansı yıllar içerisinde ülkeden ülkeye; aynı ülkedeki hastaneler arasında değişebilmektedir (47). Kandidemilerde en sık etkenler *C. albicans* (%51.6-55), non-*albicans* türlerden ise en sık *C. parapsilosis* (%17-35), *C. glabrata* (%4-12), *C. tropicalis* (%12-27), *C. krusei* (%1-2) olarak bildirilmektedir (44, 45, 74, 76). Ülkemizde 2011 yılında yapılmış çok merkezli çalışmada *C. albicans* (%46), *C. tropicalis* (%24), *C. parapsilosis* (%15), *C. glabrata* (%5) kandidemi etkeni olarak izole edilmiştir (44). Uludağ Üniversitesi'nin 1996-2012 yılları arasında izlenen kandidemilerinde en sık izole edilen türler sırasıyla *C. albicans* (%44), *C. parapsilosis* (%27), *C. tropicalis* (%8), *C. krusei* (%6) ve *C. glabrata* (%6)'dır (77). Alp S ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi erişkin hasta grubunda 2001-2010 kandidemi

verilerini değerlendirdiği çalışmada *C. albicans* %58, *C. parapsilosis* %15, *C. tropicalis* %13 ve *C. glabrata* %7 oranında etkendir (78). Hastanemiz YBÜ'lerinde 2004-2007 yılları arasında tespit edilen kandidemilerin değerlendirildiği çalışmada kandidemi etkeni olarak en sık *C. albicans* (%58) , non-*albicans* türler içinde ise en çok *C. tropicalis* (%12.5), ikinci sıklıkta *C. glabrata* (%7.5) izole edilmiştir (73). Benzer şekilde alışmamızda *C. albicans* (%55) kandidemisi en sık görüldü. Ancak non-*albicans* türler içinde en çok *C. glabrata* (%19) izole edilirken, sıklık sırasına göre *C. tropicalis* %11, *C. parapsilosis* %7, *Candida* spp %4, *C. lusitaniae* %2 izole edildi. Her merkezin kendi verilerine hakim olması, hastaya uygun ampirik antifungal tedavinin başlanabilmesi açısından önemlidir.

Son yıllarda non-*albicans* türler ile kandidemi görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Caggiano ve arkadaşları çalışmalarında non-*albicans* kandidemilerini %56 oranında tespit etmiştir. Non-*albicans* türlerden de en sık *C. parapsilosis* (%62), *C. glabrata* (%10), *C. tropicalis* (%9), *C. guilliermondii* (%9) ve *C. krusei* (%12) izole edilmiştir (71). Ülkemizde de bazı çalışmalarda non-*albicans* kandidemileri (%54-56) daha baskın olarak izlenmektedir (44, 77). Non-*albicans* kandidemilerinde izole edilen tür dağılımı da merkezden merkeze değişmektedir. Çalışmamızda non-*albicans* kandidemileri arasında eski verilerimizle kıyasladığımızda *C. glabrata* görülme sıklığı %7.5'den %19'a yükselmiştir. Hacettepe ve Uludağ niversitesi kandidemi verilerinde *C. glabrata* izole edilme sıklığı sırasıyla %7 ve %5 olup; bizim verimize kıyasla belirgin olarak düşüktür. Chow JK ve arkadaşlarının ABD Boston'da YBÜ'lerinde saptadıkları kandidemilerde bizim çalışmamızın verisine benzer olarak *C. glabrata* (%22) görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (79). Montero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *C. glabrata*'ya spesifik risk faktörleri; azol profilaksisi, solid organ malignitesi, organ nakli, kardiyovasküler hastalıklar, üriner ve vasküler kateterlerin kullanımı olarak belirtilmiştir (55). Çalışmamızda *C. glabrata*'nın non-*albicans* türler içinde ilk sırayı almasının nedenini YBÜ'lerimizde ileri yaşta, genel durum bozukluğu olan, maligniteli hastaların sıklığa ve uzun süreli yatıyor olması ve abdominal cerrahi sonrası perforasyon nedeniyle izlenen hastalara profilaktik olarak başlanılan azol kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kandidemilerin %30-50'si YBÜ'nde gelişmektedir. Kandidemi gelişimi için risk faktörleri SVK varlığı, üriner kateter kullanımı, entübasyon, TPN kullanımı, DM, solid organ malignitesi, hematolojik malignite, solid organ nakli, böbrek yetmezliği gibi altta

yatan hastalıklar, son bir ay içinde kullanılan antibiyotikler ve immünsupresif tedavi, son bir ay içindeki nötropeni varlığı, son bir ay içinde abdominal cerrahi geçirmek, hemodiyalize girmek ve kandidemi öncesi antifungal kullanımı olarak bildirilmiştir (51-56, 74, 79). Yapılan çalışmalarda, kandidemi risk faktörlerinden SVK varlığı (%89-97), antibiyotik kullanımı (%87-95) , üriner kateter uygulanımı (%62-73) ve mekanik ventilasyon uygulanımı (%42-64) olarak yüksek oranlarda bildirilmiştir (44, 49-56, 74, 75, 80-82). Literatürlerle benzer olarak çalışmamızda son bir ay içinde antibiyotik kullanımı (%99), üriner kateter uygulanımı (%92), SVK uygulanımı (%87), TPN uygulanımı %68, mekanik ventilasyon (%44) yüksek oranlarda saptandı. YBÜ’nde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler sonrası GİS mikrobiyotanın bozularak *Candida* kolonizasyonu ve enfeksiyonuna zemin hazırladığını düşünmekteyiz. YBÜ’nde SVK’nin kendisinin kolonizasyon ve enfeksiyon için giriş kapısı olması, takılma sırasında SVK'nin kontamine olması, SVK gününün uzaması sonucunda biyofilm oluşması gibi nedenler, SVK takılı hastalarda kandidemilerin daha sık görülmesini açıklamaktadır. TPN ile beslenen hastalarda, TPN fungusların üremeleri için gereken dekstroz, yağ asiti ve aminoasit içermesinden dolayı fungus üremesi için ortam sağladığından kandidemileri sık görürüz (83, 84). Yapar N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üretral kateterizasyon, TPN kullanımı ve önceki antibiyotik kullanımı kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımında non-*albicans* kandidemisi, üretral kateterli hastalarda hem *C. albicans* kandidemisi hem non-*albicans* kandidemisi, SVK kullanımında hem non-*albicans* hem de *C. albicans* kandidemi gelişimi görüldüğü belirtilmiştir (44). Biz bu çalışmamızda SVK, TPN, üriner kateter kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanımı ile non-*albicans Candida* ve *C. albicans* kandidemi risk faktörü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Bassetti M ve arkadaşları bizim verilerimize benzer şekilde SVK, TPN ve mekanik ventilatör kullanımı ile non-*albicans Candida* ve *C. albicans* kandidemi gelişimi açısından anlamlı ilişki bulamamıştır (42).

Literatürde farklı çalışmalarda hastaların altta yatan kronik hastalıklarının dağılımı da merkezler arası farklılık göstermektedir. Kandidemi olgularında immünsupresyon %63-86, solid organ malignitesi %21-85, DM %28-38 ve böbrek yetmezliği %5-23 oranlarında saptanmıştır (74, 75, 79). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, kandidemili 381 hastanın %8’inde DM, %5’inde böbrek yetmezliği, %35’inde solid organ kanseri, % 16’sında nötropeni, %27’sinde abdominal cerrahi geçirme öyküsü olduğu izlenmiştir (78). Bizim

çalışmamızda kandidemili 106 hastanın %50'sinde solid organ malignitesi, %34'ünde böbrek yetmezliği, %31'inde hemodiyaliz ihtiyacı, %29'unda immunsupresif tedavi öyküsü, %28'inde DM, %8'inde solid organ nakil öyküsü ve %7'sinde KOAH öyküsü vardı. DM, solid organ malignitesi ve böbrek yetmezliğine sahip olanlarda, immunsupresif tedavi alanlarda ve hemodiyalize girenlerde non-*albicans* kandidemisi daha sık görülürken; KOAH hastalığı bulunanlarda ve solid organ nakil alıcılarında *C. albicans* kandidemi gelişimi daha sık görüldü. Ancak altta yatan hastalıklar ile non-*albicans Candida* ve *C. albicans* kandidemi risk faktörü açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. İspanya'dan yapılan çalışmada DM, kandidemi öncesi antibiyotik kullanımı *C. albicans* kandidemi gelişimi için anlamlı bulunurken; İtalya çalışmasında solid organ malignitesi non-*albicans* kandidemi gelişimi için anlamlı bulunmuştur (42, 55). Chow JK ve arkadaşları ABD Boston'da YBÜ'lerinde saptadıkları kandidemilerde bizim çalışmamızın verisine benzer olarak DM, böbrek yetmezliği ve solid organ malignitesi olanlarda, solid organ nakil alıcıları arasında non-*albicans Candida* ve *C. albicans* kandidemi risk faktörü açısından anlamlı bir ilişki bulunmamışlardır (79).

Literatürde YBÜ'nde yatış gününün uzaması kandidemi gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtilmiştir (44, 74, 75). YBÜ'ndeki ortalama yatış süresi non-*albicans* kandidemili olgularda 25 (14-40) gün, *C. albicans* kandidemili hastalarda 22 (15-33) gün olarak saptanmıştır (74). Benzer şekilde çalışmamızda kandidemi öncesi YBÜ'nde yatış günü ortalaması 23,31±31,52 gün; non-*albicans Candida* kandidemilerinde 25,58±35,77 gün; *C. albicans* kandidemilerinde ise 21,43±30,28 gün olarak saptandı. *C. albicans*/non-*albicans* kandidemilerinde YBÜ yatış günü ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Kandidemi risk faktörleri arasında abdominal cerrahi geçirme de literatürde risk faktörleri arasındadır (40, 43, 78). Ylipalosaari P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YBÜ'nde kandidemi saptananların %50'sinde abdominal cerrahi geçirme öyküsü vardır, ancak *C. albicans*/non-*albicans* kandidemi ile ilişkisini incelememişlerdir (40). Alp S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kandidemi olgularınının %43 cerrahi (%27 abdominal, %16 abdomen dışı) geçirmiş; abdominal ve abdomen dışı cerrahi geçirenlerde *C. albicans* kandidemisi daha sık görülmesine rağmen istatistiksel bir fark bulunmamıştır (78). Bu çalışmamızda 106 kandidemi hastasının %39'u cerrahi (%23'ü abdominal, %16 abdomen

dışı) geçirmiştir; abdomen dışı cerrahi geçirenlerde non-*albicans* kandidemisi (%59) daha sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda non-*albicans Candida* türleri ile görülen kandidemilerde bir takım spesifik risk faktörleri olabileceği, non-*albicans* kandidemilerinin genellikle malignitesi mevcut olan hastalarda, YBÜ ve cerrahi birimlerde yatan hastalarda sık olarak görüldüğü belirtilmiştir. *C. parapsilosis*'te; SVK gibi yabancı cisimler ve TPN kullanımı, *C. krusei* için; azol profilaksisi, lösemi, KİT, *C. glabrata*'da; azol profilaksisi, solid organ malignitesi, organ nakli, kardiyovasküler hastalıklar, üriner ve vasküler kateterlerin kullanımı risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (54-56). ABD'de yapılan bir çalışmada YBÜ'nde izlenen non-*albicans* ve *C. albicans* kandidemileri incelenmiş; öncesinde flukonazol kullanımı olan hastalarda non-*albicans* kandidemilerinde artış görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada tek doz flukonazol uygulanımında dahi non-*albicans* kandidemileri gelişme olasılığının yüksek olduğu ve flukonazol kullanımında gün sayısı arttıkça non-*albicans* kandidemi görülme oranının arttığı, non-*albicans* kandidemilerinden ise en sık *C. glabrata* (%49) izlendiği ve istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. Öncesinde antibiyotik kullanımının ise non-*albicans* kandidemi gelişimi risk faktörü açısından anlamlı bulunmamıştır (79). ABD'de Chicago Üniversite Hastanesinde yapılmış olan başka bir çalışmada ise öncesinde flukonazol kullanımı, non-*albicans* kandidemileri için risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (85). Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada öncesinde antifungal ve antibiyotik kullanımı olan hastalarda non-*albicans* kandidemilerinin *C. albicans* kandidemilerine göre anlamlı derece daha sık izlendiği, non-*albicans*'lardan da en sık *C. tropicalis* görüldüğü belirtilmiştir (44). Çalışmamızda kandidemi öncesi 106 hastanın 105'inde son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü vardı. Kandidemi öncesi belli bir antibiyotik kullanımı ile *C. albicans*/non-*albicans* kandidemi görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kandidemi öncesi son bir ayda 106 hastanın 70'inde antifungal kullanım öyküsü vardı. Kandidemi öncesi azol grubu ilaç kullanan hastalarda non-*albicans* kandidemileri *C. albicans* kandidemilerine göre anlamlı derece daha sık görüldü (p=0,000). YBÜ'lerimizde ileri yaşta olan, altta yatan solid organ maligniteli, genel durumu bozuk ve cerrahi girişim yapılmış ve/veya belirli sebeplerden tekrar cerrahi uygulanan hasta sayımız fazladır. Bu nedenle litaretürlerle benzer olarak solid organ maligniteli, ileri yaşta olan ve azol profilaksisi alan hastalarımızda non-*albicans* kandidemilerinin *C. albicans*'a göre daha sık izlediğimizi düşünmekteyiz.

Kandidemi mortalitesi çalışmalarda %29-76 arasındadır (71, 86, 87). Bu kadar yüksek mortalite ile seyretmesinin nedeni kandideminin spesifik bir klinik bulgusu ve duyarlılığı yüksek tanı testlerinin olmaması nedeniyle erken tanı koymada ve tedavide gecikme olduğu kadar, YBÜ'lerindeki hastaların altta yatan hastalıkları ve genel durum bozukluğudur (71, 88). Hastanemizde 2004-2007 yılları arasında kandidemi mortalitesi %53 olup; 2011-2015 yılları arasında yaptığımız bu çalışmada mortalite %69'a yükselmiştir. Montagna MT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non-*albicans* kandidemi mortalitesi (%47), *C. albicans* kandidemi mortalitesine (%32) göre daha fazladır (88). Hem 2004-2007 verilerine hem de Montagna MT ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bu çalışmamızda non-*albicans* kandidemi mortalitesi (%53), *C. albicans* kandidemi mortalitesine (%47) kıyasla daha fazla bulundu, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Yapılan çalışmalarda kandidemi sonrası erken ölüm %39-58, geç ölüm %42-48 olarak belirtilmiştir (73, 89). Hastanemiz 2004-2007 yılları arasında kandidemiye bağlı erken ölüm %58, geç ölüm ise %42 iken; bu çalışmanın yapıldığı 2011-2015 yılları arasında oranlar tamamen tersine dönmüş: erken ölüm %41'e gerilemiş; geç ölüm oranımız %59'a yükselmiştir. Asensio MP ve arkadaşları non-*albicans* kandidemilerinde erken ölümü daha sık (%54), *C. albicans* kandidemilerinde ise geç ölümü daha sık (%54) saptamışlar; sadece *C. albicans* ile geç ölüm arasında istatistiksel anlamlılık bulmuşlardır (87). Farklı olarak çalışmamızda *C. albicans* kandidemilerinde erken ölümü daha sık (%63), non-*albicans* kandidemilerinde ise geç ölümü daha sık (%54) saptadık. Erken ve geç ölüm ile *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında istatistiksel fark bulamadık.

Yapılan çalışmalarda *Candida*'ların antifungal duyarlılıkları farklı oranlarda bildirilmektedir. ABD'de yapılmış bir çalışmada *C. albicans*'ta flukonazole direnci %1.2, *C. glabrata*'da azol direncini %7 olarak bulunmuşken; *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'de azol direnci bulunmamıştır (90). Fothergill ve arkadaşları 2008-2012 *Candida* izolatlarını 2012 CLSI yeni antifungal duyarlılık test kriterlerine göre değerlendirdiklerinde; *C. glabrata*'da mikafungin direncinin %0.8'den %7.6'ya, anidulafungin direncinin %0.9'dan %7.3'e, vorikonazol direncinin %6.1'den %18.4'e yükseldiğini ve *C. albicans*'da flukonazol direncinin de %2.1'den %5.7'ye yükseldiğini saptamışlardır (91). İran'da yapılan bir çalışmada *C. albicans*'da flukonazol direnci %10.5, amfoterisin B direnci %7, *C. glabrata*'da flukonazol direnci %60, itrakonazol direnci %85, vorikonazol direnci %10, kaspofungin direnci %3.7 olarak yüksek oranlarda saptanmıştır (92).

Ülkemizde yapılan antifungal duyarlılık çalışmalarına baktığımızda Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi'nde *C. albicans*'da flukonazol direnci %1.4; *C. glabrata*'da flukonazol direnci %12.8, itrakonazol direnci %55.4 olarak bildirilmiş, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'de azol direncine rastlanmamıştır (93). Uludağ Üniversitesi'nin 2014 yılında yaptığı çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci %1.4; *C. parapsilosis*'de itrakonazol direnci %0.8; *C. tropicalis*'de flukonazol direnci %2.6; *C. glabrata*'da flukonazol direnci %14.3, vorikonazol direnci %7.1 olarak saptanmıştır. *C. glabrata*'da ekinokandin direnci saptamamışlardır (77).

Çalışmamızda bazı hastalarda eksitus sonrası kandidemi tespit edildiğinden antifungal duyarlılık 106 kandidemi suşunun sadece 82'sinde (%77) çalışılmıştır. Çalışma süresi boyunca üç farklı yöntem ile antifungal duyarlılık çalışıldığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Çalışılan antifungal duyarlılık test sonuçlarımıza göre *C. albicans* suşlarında azol direnci saptanmadı. Test edilen *C. albicans* ve *C. parapsilosis* suşları flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, kaspofungin ve amfoterisin B'ye duyarlı bulundu. Oniki adet *C. glabrata* suşunun yedi adedinde (%58) kaspofungin duyarlılığına bakılmış ve hiçbirinde kaspofungin direnci saptanmamıştır. Çalışmamızda *C. glabrata*'da flukonazol direnci yüksek (%25) olarak saptanmıştır. *C. glabrata*'da; flukonazol %42 duyarlı, %33 doza bağlı duyarlı, %25 dirençli, vorikonazol %50 duyarlı, itrakonazol %50 duyarlı olarak saptandı. *C. tropicalis*'de; vorikonazol %100 duyarlı, flukonazol %86 duyarlı, %14 doza bağlı duyarlı, itrakonazol %86 duyarlı, %14 doza bağlı duyarlı idi.

Kandidemi tespiti ile başlanan erken ampirik antifungal tedavi ne kadar önemli ise; antifungal duyarlılık test sonucuna göre tedavinin yeniden düzenlenmesi de o kadar akılcı yaklaşımdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanemiz cerrahi ve dahili YBÜ'lerinde 1 Ocak 2011- 31 Ağustos 2015 tarihleri arasında yatan ve YBÜ'ne yatışından en az 48 saat sonra kandidemi gelişen 18 yaş ve üzeri 106 erişkin hasta çalışmaya alındı. Çalışma sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. YBÜ'lerimizde en sık kandidemi etkeni olarak *C. albicans* (%55) saptandı. YBÜ'lerimizde 2004-2007 yılları arasında bu oran *C. albicans*'ta %58, non-*albicans* türlerde %42 idi. Son yıllarda YBÜ'lerimizde non-*albicans* türler ile gelişen kandidemilerde artış olduğu (%45) izlendi.

2. Çalışmamızda YBÜ'lerimizde non-*albicans* kandidemilerinden en sık *C. glabrata*, ikinci sıklıkta *C. tropicalis*, üçüncü sıklıkta *C. parapsilosis* izole edildi. Eski verilerimizle kıyasladığımızda (2004-2007 yılları), *C. glabrata* görülme sıklığının %7.5'den %19'a yükseldiği izlendi.

3. Azol grubu antifungal ilaç kullanan hastalarda non-*albicans* türlerle kandidemi *C. albicans*'a göre daha sık izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

4. Yaş ve cinsiyet grupları bakımından *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

5. Hastaların buldukları dahili ve cerrahi YBÜ'leri ile *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

6. Çalışmamızda kandidemi gelişen hastaların öncesinde antibiyotik kullanımının %99, SVK varlığının %87, üriner kateter varlığının %92, TPN alma durumunun %68, mekanik ventilatör uygulamasının %44, abdominal cerrahi geçirme durumunun %23 oranlarında olduğu izlendi. Uygulanan bu terapötik işlemlerde non-*albicans* kandidemisi daha sık izlendi ancak non-*albicans* ve *C. albicans* kandidemileri arasında risk faktörü açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

7. Kandidemi öncesi son bir ayda kullanılan belli bir antibiyotik ile *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

8. DM, hematolojik malignite, solid organ malignitesi, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz hastalarında non-*albicans* kandidemisi daha sık izlendi. KOAH'ı olanlarda ve solid organ nakil alıcılarında *C. albicans* kandidemisi sık izlendi. Ancak altta yatan hastalıklar ile non-*albicans* ve *C. albicans* kandidemileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

9. Abdominal cerrahi geçirenlerde yarı yarıya *C. albicans* ve non-*albicans* kandidemisi izlendi, abdomen dışı cerrahi geçirenlerde non-*albicans* kandidemisi daha sık görüldü, ancak anlamlı bulunmadı.

10. Kandidemi mortalite oranımız %69'dur. Mortalite non-*albicans* kandidemilerinde (%53) *C. albicans* kandidemilerine (%47) göre daha fazla izlendi. Erken ölüm *C. albicans* kandidemilerinde, geç ölüm non-*albicans* kandidemilerinde daha fazla izlendi, ancak anlamlı bulunmadı.

Candida'lar kan kültürlerinde geç üreyebildiklerinden ve tanıda gecikildiğinde oldukça mortal seyredeceğinden, YBÜ'lerinde solid organ maligniteli, sık invazif terapötik işlemlere ve cerrahi girişimlere maruz kalan, ileri yaş, genel durumu bozuk ve septik tabloda olan hastalara gerek ampirik, gerekse profilaktik olarak antifungal ilaç başlanılacaksa her hastanenin kendi epidemiyolojik verilerine hakim olarak uygun antifungal tedaviyi planlaması gerekmektedir. Çalışmamızda da saptadığımız üzere, öncesinde azol kullanımı olan hastalarda non-*albicans* kandidemilerinin ön planda gelişebileceği göz önünde bulundurularak ve non-*albicans Candida*'larda azol direnci olabileceği de düşünülerek tedaviye azol grubu yerine, ekinokandin ile başlanmasını önermekteyiz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilen *C. albicans*'da flukonazol direnci ve *C. glabrata*'da flukonazol ve ekinokandin direncinin olabileceği de unutulmamalı, antifungal duyarlılık test sonuçlarının takibi mutlaka yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Cetin B, Tomatır E, Zecir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003; 29:1482-1488.
2. Arechibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates inpatients and outpatients in the United States increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24:211-215.
3. Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 25:8-11.
4. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2443-2449.
5. Beck-Sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National nosocomial infections surveillance system. *J Infect Dis* 1993;167(5):1247-1251.
6. Yang ZT, Wu L, Liu XY, Zhou M, Li J, Cai Y, Mao EQ, Chen EZ, Lortholary O. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis* 2014; 14:241-251.
7. Sezer BE, Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (Eds). *Fungal enfeksiyonlar*. 2. Basım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012: 161-177.
8. Tümbay E. *Candida* türleri. In: Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1.Basım. Ankara: Öncü Basımevi, 1999: 1081-1085.
9. Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp, 2008:2411-2426.
10. Kiraz N. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* suşlarının fenotiplendirilmesi ve farklı fenotiplerin bazı antifungal maddelere duyarlılıklarının araştırılması. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi 1996.
11. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010: 3225-3240.
12. Koneman EW, Auren SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Wilm WC. Mycology. In: *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott 1997:983-1069.

13. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Omston LN. Medical Mycology. In: Medical Microbiology, 18th ed. Connecticut, Appleton and Lange 1989:294-314.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy JC, Marr KA, Zeichner LO, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016 Feb 15;62(4):1-50.
15. Akçam E. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde izlenen kandidemi olgularının epidemiyolojik, klinik ve antifungal duyarlılık yönünden incelenmesi. Adana. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi 2009.
16. Aydın M. Candida cinsi mantarlar (Candida albicans). Cengiz Mısırlıgil (ed). Aydın. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Güneş yayınevi, Ankara 2004. 133: 1109-1118.
17. Kurtaran B, Taşova. Candida Enfeksiyonları. In: Y. Aktaş F, Erol Ç (eds). İç Hastalıkları Enfeksiyon Hastalıkları. MN Medikal&Nobel Tıp Sarayı. Tıpkı basım (bölümlenmiş) 2011: 743-752.
18. Saraçlı MA. Mantar hastalıklarının patogenezi. In: Murray P.R, Rosental KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji.7.baskı.Us AD, Başustaoğlu A (çev eds). Pelikan Kitabevi. 2016:611-618.
19. Cramer RA Jr, Perfect JR. Recent advances in understanding human oportunist fungal pathogenesis mechanism. In: Annaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds: Clinical Mycology, ed 2, New York: Churchill Livingstone, 2009: 2;15-31.
20. Yıldırım TŞ. Mantarların sınıflandırılması, yapısı ve çoğalması. In: Murray P.R, Rosental KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji.7.baskı. Us AD, Başustaoğlu A (çev eds). Pelikan Kitabevi. 2016:605-610.
21. Lo HJ, Kohler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous C. albicans mutants are avirulent. Cell 1997; 90 (5):939-949.
22. Heitman J, Filler SG, Edwards JE Jr, Mitchell P eds. Molecular principles of fungal pathogenesis.Washington, DC. American Society for Microbiology Press. 2006; 568-581.
23. Nemecek JC, Wüthrich M, Klein BS. Global control of dimorphism and virulence in fungi. Science 2006; 312(5773):583-588.
24. Nakagawa Y, Ohno N, Murai T. Suppression by Candida albicans b-glukan of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. J Infect Dis 2003; 187:710-713.

25. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, Pyles T, Childress CP, Ash SK. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212:496-512.
26. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to bedside. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (2):73-88.
27. Domer JE, Garner RE. Immunomodulation response to candida. *Immunol Ser* 1989; 47:293-317.
28. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect Immun* 1994; 62:1489-1493.
29. Barturen B, Bikandi J, San Milldn R, Moragues M.D, Regulez P, Quindós G, Pontón J. Variability in expression of antigens responsible for serotype specificity in *Candida albicans*. *Microbiology* 1995 ;141 (7):1535-1543.
30. Sugarman B, Massanari RM. *Candida* meningitis in patients with CSF shunts. *Arch Neurol* 1980; 37:180-181.
31. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect* 1997; 35:99-103.
32. Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P, Greenspan JR, Sivalingam JJ. *Candida* pericarditis: clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997; 63 (4):1200-1204.
33. Khan EA, Correa AG, Baker CJ. Suppurative thrombophlebitis in children: a ten year experience. *Pediatr Infect Dis* 1997; 16 (1):63-67.
34. Lasday SD, Jay RM. *Candida* osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33:173-176.
35. Riddel J 4th, Comer GM, Kaufmann CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):648-653.
36. Petit TH, Edwards JR JE, Purdy EP, Bullock JD. Endogenous Fungal Endophthalmitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular Infection and Immunity*. St Lous Mosby. 1996: 1262-1285.
37. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; 50:1101-1111.
38. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:485-506.

39. Şengel B. İnvazif fungal infeksiyonlarda epidemiyoloji. 28. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Antalya, 22-26 Mayıs 2013.
40. Ylipalosaari P, Kokko TIA, Karhu J, Koskela M, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment. *Critical Care* 2012; 16:R62.
41. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel R. 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. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121–129.
42. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, Pallavicini FB, Viscoli C. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6:21;1-6.
43. Kulleberg BJ, Arendrup MC. Champion EW, eds. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373(15):1445-1456.
44. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, Cetin B, Kaya O. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011; 49:26-31.
45. Antenus AGV, 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 S Paulo* 2004; 46 (5): 239-241.
46. Erturan Z. Başlıca hastane enfeksiyonu etkeni mantarlar. *Aktüel Tıp Derg* 2002;7:14-18.
47. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17:73-81.
48. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5:161-169.
49. Yalçın AN. Fungemiler. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2. Basım. Ankara 2012: 111-128.
50. Özhak B, Yalçın AN ve ark. 16th ICID Cape Town, 2014, poster.(1008)
51. Tümbay E. Fırsatçı Mikozyozlar. In: Murray Patrick R, Rosenthal Ken S, Pfaller Michael A. Tıbbi Mikrobiyoloji. Us AD, Başustaoğlu A (çev eds).Yedinci Baskı. Pelikan Kitabevi. 2016: 675-696.
52. Cortes JA, Reyes P, Gomez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, Sanchez R. Clinical and epidemiology characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogota, Colombia. *Braz J Infect Dis* 2014; 18 (6): 631-637.

53. Hu B, Du Z, Kang Y, Zang B, Cui W, Qin B, Fang Q, Qui H, Li J. Catheter-related candida bloodstream infection in intensive care unit patients: a subgroup analysis of China-SCAN study. *BMC Infect Dis* 2014; 14:594-602.
54. Arendrup MC. Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J* 2013; 60 (11) : B4698.
55. Montero JG, Martin AD, Cabrera EG, de Pipaon MRP, Caballero CH, Martín JA, Cisneros JM, Leyba CO. Risk factors for flukonazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(8): 3149-3154.
56. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112(11):2493-2499.
57. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (eds). In: *Fungal İnfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1. Basım. 2006: 121-122.
58. Kalkancı A. Fungal infeksiyonlarda mikrobiyolojik tanı. In: Arman D, Odabaşı Z, eds. *Fungal Enfeksiyonlar ve Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 29-35.
59. Ostrosky-Zeicher L, Pappas P.G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34(3):857-863.
60. Odabaşı Z. İnvaziv fungal infeksiyonlarda erken tanı. *Flora* 2005;10: 51-57.
61. Philip A, Odabasi Z, Matiuzzi G, Paetznick VL, Tan SW, Warmington J, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Syscan 3, a kit for detection of anti-*Candida* antibodies for diagnosis of invazive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2005 ;43(9):4834-4835.
62. Kuştimur S. *Candida* infeksiyonlarının tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı. Ankara.1999; 72-74.
63. Çetinkaya Z. Fungal etkenlerin tanımlanması. *EKMUD 2013 Kongre Kitapçığı* 2013:84-85.
64. Öz Y, Kiraz N. Diagnostic methods for fungal infections in pediatric patients: microbiological, serological and molecular methods. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 289-298.
65. Lau A, Chen S, Sleiman S, Sorrell T. Current status and future perspectives on molecular and serological methods in diagnostic mycology. *Future Microbiol* 2009; 4:1185-1222.
66. Wengenack NL, Binnecker MJ. Fungal molecular diagnostics. *Clin Chest Med* 2009; 30:391-408.

67. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D. Tanısal Moleküler Mikrobiyoloji Teorik ve Uygulamalı Kurs Kitapçığı. 2009.
68. Usluer G. Antifungal ilaçlar. In: Fungal Enfeksiyonlar. Sercan Ulusoy, Dilek Arman, Ömrüm Uzun (eds). Bilimsel Tıp Yayınevi 2006. 1. Basım. Ankara.179-192.
69. Glöckner A. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin-review literature. Eur J Med Res 2011;16 (4):167-179.
70. Inan D, Saba R, Yalcin AN, Yılmaz M, Ongut G. Device-associated nosocomial infection rates in Turkish medical-surgical intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:343-348.
71. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. Candida bloodstream infections in Italy: Changing epidemiology during 16 years of surveillance. J Biomed Biotechnol 2015: Article ID 256580; 1-9.
72. Incecik Ş, Saltoğlu N, Yaman A, Karayaylalı İ, Özalevli M, Gündüz M, Burgut R. The problem of antimicrobial resistance in nosocomial medical and surgical intensive care units infections in a university hospital; a two-year prospective study. Turk J Med Sci, 2009; 39(2):295-305.
73. Çağır Ü. Yoğun bakım hastalarında Candida albicans ve non-albicans kandida türlerine bağlı gelişen kandidemilerde risk faktörlerinin belirlenmesi. Ankara, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi 2009.
74. Tang HJ, Liu WL, Lin H-L, Lai CC. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients. Open Access. PLOS ONE. June 2014; 9, issue 6.e99103.
75. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, Chawla V, Young JA, Hadley S. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. Crit Care Med 2008; 36(7):1993-1997.
76. Serefhanoglu K, Timurkaynak F, Can F, Cagır U, Arslan H, Ozdemir FN. Risk factors for candidemia with non-albicans Candida spp. in intensive care unit patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. J Formos Med Assoc 2012; 111(6): 325-332.
77. Kazak E, Akın H, Ener B, Sığırlı D, Özkan Ö, Gürcüoğlu E, Yılmaz E, Çelebi S, Akçağlar S, Akalın H. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. Mycosis 2014; 57:623-629.
78. Alp S, Akdagli SA, Gulmez D, Ascioğlu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10 year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. Mycosis 2015; 58:498-505.

79. Chow J.K, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-albicans candida species versus candida albicans in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008;46:1206-1213.
80. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, González-Ramos M, Bertrán-Pasarell J. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *P R Health Sci J*. 2010; 29 (1): 26-29.
81. Kojic EM, Daroiche RO. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(2): 255-267.
82. 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.
83. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, Kontoyiannis Darouiche R, Hachem R, Bodey GP. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1119–1127.
84. Stratman RC, Martin CA, Rapp RP, Berger R, Magnuson B. Candidemia incidens in recipients of parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(3):282-289.
85. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, Weber SG. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*.2005 49(11):4555-60.
86. Basetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascal G, Martin AD, Luzzati R, Lagunes L, Trearichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Montero JG, Sartor A, Rello J, Rocca GD, Antonelli M, Tumbarello M. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839-845.
87. Asensio MP, Padilla B, Montero JG, Zaragoza O, Aguada JM, Zaragoza R, Montejo M, Munoz P, Camps IR, Estrella MC, Almirante B. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(4):245-254.
88. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, Cascio GL, Lombardi G, Luzzaro F, Manso E, Mussap M, Pecile P, Perin S, Tangorra E, Tronci M, Iatta R, Morace G. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:661-674.

89. De Rosa GF, Trecarichi EM, Montrucchio C, Losito AR, Raviolo S, Posteraro B, Corcione S, Di Giambenedetto S, Fossati L, Sanguinetti M, Serra R, Cauda R, Di Perri G, Tumbarello M. Mortality in patients with early-or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:927-935.
90. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, 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* 2004; 1519-1527.
91. Fothergill AW, Sutton DA, McCarthy DI, Wiederhold NP. The impact of new CLSI breakpoints on antifungal resistance in *Candida*. *J Clin Microbiol* 2014;52 (3): 994-997.
92. Badiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: a five year study. *Iran Journ of Microbiol* 2011;3 (4): 183-188.
93. Kiraz N, Oz Y. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of clinical *Candida* isolates from a university hospital in Turkey over a 5 year period. *Med Mycol* 2011;49: 126-131.