



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLİ KANDİDEMİ OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
REKTOSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Dilay DEMİRAYAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLİ KANDİDEMİ OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
REKTOSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Dilay DEMİRAYAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç Ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	25
Tartışma Ve Sonuç.....	45
Kaynaklar.....	61
Teşekkür.....	70
Özgeçmiş.....	71

## ÖZET

*Candida* türleri hastanede yatan hastalarda özellikle hematolojik maligniteli hastalarda önde gelen invazif fungal enfeksiyon etkenidir. Mortalitesi yüksek olmasına rağmen ülkemizde hematolojik maligniteli hastalarda invazif *Candida* enfeksiyonları ilgili çalışma çok azdır. Bu çalışmada, sekiz yıllık sürede merkezimizdeki hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi sıklığı, mortaliteye etki eden modifiye edilebilir risk faktörlerin belirlenmesi, antifungal direnci, bu bilgiler ışığında ampirik antifungal tedaviye yol gösterici bilgiler elde edilmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2009-2016 tarihleri arasında kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hematolojik maligniteli hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, antifungal duyarlılıkları ve tedavi sonucu retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışma süresince 45 hastada, 45 kandidemi atağı saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunu akut lösemi hastaları oluşturmaktaydı (%75,5). Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi indisansı %1,8, akut lösemili hastalarda indisans %2,3 olarak saptandı.

*C. krusei* (%28,8) en sık görülen türdü. Bunu sırasıyla *C. tropicalis* (%24,4), *C. parapsilosis* (%17,7) *C. albicans* (%15,5) izledi. Diğer türler nadir görüldü. *C. krusei* ve *C. tropicalis* hematolojik maligniteli hastalarda hastane geneline göre daha sıkı. *C. parapsilosis* her iki grupta kandideminin sık görülen etkeni idi. Antifungal direnci sadece iki *C. parapsilosis* izolatında, flukozanole karşı görüldü. Genel 30 günlük mortalite oranı %55,5 idi. Mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri hipoalbuminemi, aktif hastalık, septik şok ve monoterapi almış olmak idi.

İnvazif kandidozun yaygın formu olan kandidemi, sağlık bakımı alanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavi alanında görülen gelişmelere rağmen mortalitede anlamlı düşüş sağlanamamıştır. Kandidemi tedavisinde lokal epidemiyolojik çalışmalar önemini halen korumaktadır. *C. parapsilosis* kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilmektedir. Çalışmamızda *C. parapsilosis*'in yüksek oranda saptanması ve antifungal dirençli tek tür olması; kandidemi ile mücadelede iyi kateter bakımına aynı zamanda ampirik antifungal tedavi stratejilerinde epidemiyolojik çalışmaların önemine dikkati çekmektedir.



**Anahtar kelimeler:** kandidemi, hematolojik malignite, akut lösemi, mortalite, risk faktörleri, antifungal duyarlılık.



## SUMMARY

### Retrospective Analysis Of The Clinical Characteristics Of Candidemia Cases With Acute Leukemia

*Candida* species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized patients, especially those with a hematological malignancy. Despite its high mortality rate, there is very limited number of studies related to invasive *Candida* infections in patients with a hematological malignancy. The present study aims to determine the prevalence of candidemia, controllable risk factors associated with mortality, and antifungal resistance in patients with hematological malignancy who were treated in our center during an 8-year period, and in light of these information, to obtain information that would guide empirical antifungal treatment, and to contribute to development of infection control strategies as well.

We retrospectively reviewed demographical data, laboratory results, antifungal susceptibility, and treatment outcomes of patients with hematological malignancy who were found to have positive blood culture results for *Candida* between 2009 and 2016 in Hematology Clinic of Uludağ University, Faculty of Medicine Hospital.

During the specified period, 45 candidemia attacks were detected in 45 patients. Majority of these patients had acute leukemia (75,5%). In our study, we found the incidence of candidemia in patients with hematological malignancy as %1.8; and this rate was %2.3 in patients with acute leukemia.

*C. krusei* was the most frequently detected species (28,8%). It was followed by *C. tropicalis* (24,4%), *C. parapsilosis* (17,7%) and *C. albicans* (15.5%), respectively. Other species were detected rare. *C. krusei* and *C. tropicalis* were more common among patients with a hematological malignancy in comparison to other inpatients in general. *C. parapsilosis* was a common agent for candidemia in both groups. Antifungal resistance was observed in only two *C. Parapsilosis* isolates, against fluconazole. The overall 30-day mortality rate was 55,5%. Independent risk factors associated with mortality were hypoalbuminemia, active disease, septic shock, and to receive monotherapy.

Candidemia, a common form of invasive candidiasis, is an important cause of morbidity and mortality in patients receiving healthcare. Despite improvements in its treatment, no significant reduction has been achieved in the associated mortality. Local epidemiological studies are still important in the treatment of candidemia. *C. parapsilosis* is considered to be an indicator of bad catheter management. In our study, *C. parapsilosis* was detected at a high rate, and it was the only species showing antifungal resistance. This underscores the significance of good catheter management in the fight against candidemia, as well as the importance of epidemiological studies in empirical antifungal treatment strategies.

**Key words:** Candidemia, hematological malignancy, acute leukemia, mortality, risk factors, antifungal susceptibility.

## GİRİŞ

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar başvuru anında mevcut veya enkübasyon döneminde olmayan, hastanede alınan ve hasta yatarken veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı yapılan invazif girişimler, bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısındaki artış ve beklenen yaşam süresinde uzama sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların artışını da beraberinde getirmiştir. Erişkinlerde idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonları başlıca klinik prezantasyon şekilleridir. Uzamış yatış öyküsü olan ve altta yatan hastalığı kontrol altına alınamamış hastalar yüksek risk altındadır. Daha önceki yıllarda sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan etkenler genellikle gram negatif ve pozitif bakteriler iken son on yılda bunları artan oranlarda mantarlar izlemektedir (1).

İnvazif fungal enfeksiyonlar, erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yaygın kullanımına rağmen genellikle ağır seyirli, hastanın kliniğinde hızla kötüleşmeye neden olan, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklardır. *Candida* ve *Aspergillus* türleri, invazif fungal enfeksiyonlara en sık yol açan fungal etkenlerdir (2).

*Candida* türleri insan da dahil birçok memeli hayvanın gastrointestinal sistem ve derisinde normal flora olarak bulunan mantarlardır ve yüzeysel enfeksiyonlardan derin yaygın enfeksiyonlara kadar birçok hastalığa sebep olurlar. Kanda *Candida* türlerinin dolaşmasına kandidemi denir ve akut invazif kandidoz olgularının yaklaşık %50'sine tespit edilebilir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS)'e dahil 124 hastanede yürütülen bir çalışmada, 1980-1989 yılları arasında 10 yıllık sürede incelenen kan dolaşımı enfeksiyonlarında stafilokoklardan sonra en büyük oranda artış *Candida* türlerinde görülmüştür (1). Birçok ülkede de sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçüncü en sık nedenidir (4).

Uzun süren nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik ve immunsupresif kullanımı, hematolojik maligniteler, lökopeni, lenfopeni, invazif kateter kullanımı, majör kardiyak ve abdominal cerrahi gibi girişimsel işlemler, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, total parenteral beslenme, gastrointestinal sistem bütünlüğünün bozulması, malnütrisyon, eşlik eden diyabetes mellitus (DM), endotrakeal tüp varlığı, mekanik ventilasyon, nazogastrik tüp, böbrek yetmezliği, ileri yaş, hastanede uzun yatış süresi, diyare ve H2 reseptör blokörü kullanımı kandidemi gelişmesinde kanıtlanmış önemli risk faktörleridir (5).

Kandidemi ve invazif kandidozlarda en sık karşılaşılan etken *C. albicans* olmakla beraber, *C. albicans* dışı *Candida* türlerin ve *Candida* dışı maya mantarlarının da (*Trichosporon*, *Saprochetae*, *Geotrichum* türleri gibi) giderek arttığı görülmektedir. Bunun en önemli nedeni proflaktik ve ampirik olarak azol grubu (özellikle flukonazol) ilaçların başta hematolojik maliniteli hastalarda olmak üzere yoğun kullanılmasıdır (6,7). Flukonazole interensek dirençli türler (*C. krusei*, *C. inconspicua*, *C. norvagenesis*) ile yüksek oranda direnç geliştirebilen türler (*C. glabrata*) uzun süreli ilaç kullanımı sonucu daha fazla izole edilebilir (8).

Kandidemi ve invazif kandidoz tedavisinde ekinokandiler ve flukonazol ilk tercih edilen antifungallerdir (9). Oldukça etkin ilaçlar olmakla beraber kandidemi ve invazif kandidozların mortalitesi hala yüksektir. Uzun süre hastanede yatan ve risk grubunda bulunan hastalarda gelişen enfeksiyonlar olması ve *C. albicans* dışı türlerde (özellikle *C. glabrata*) giderek artan direnç bunun en önemli nedenleridir (10).

*Candida* adı ilk kez 1954'de "8. Botanik Kongresi"nde kabul edilmiş, etkenin adı *C. albicans* olarak belirlenmiştir ve sadece bu türün patojen olduğu düşünülmüştür (11,12). Artan klinik deneyimler sayesinde 1960'lardan sonra *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in de aralarında bulunduğu 15 türün canlı organizmalarda hastalık yapabileceği kararına varılmıştır (13).

## 1. Mantarların Genel Özellikleri ve *Candida* Türlerinin Morfolojisi

Whittaker 1969'da doğadaki canlıları bitkiler, hayvanlar, protistler, mantarlar ve moneralardan oluşan beş gruba ayırmıştır. Gerçek bir çekirdeğe sahip olma, sporlar (konidiya) ve hifler oluşturma, klorofil içermeme, eşeysiz ve/veya eşeyli üreme, kitin ve  $\beta$ -glukandan zengin hücre duvarına sahip olma özellikleri mantarların bitki, hayvan ve bakterilerden kolaylıkla ayrılmalarını sağlar. Mantarlar çıplak gözle görülen ve şapkalı mantarlar olarak isimlendirilen belirli türlerinden tek hücreli ve ancak mikroskopta görülebilen türlere kadar oldukça çeşitlilik göstermektedir (14).

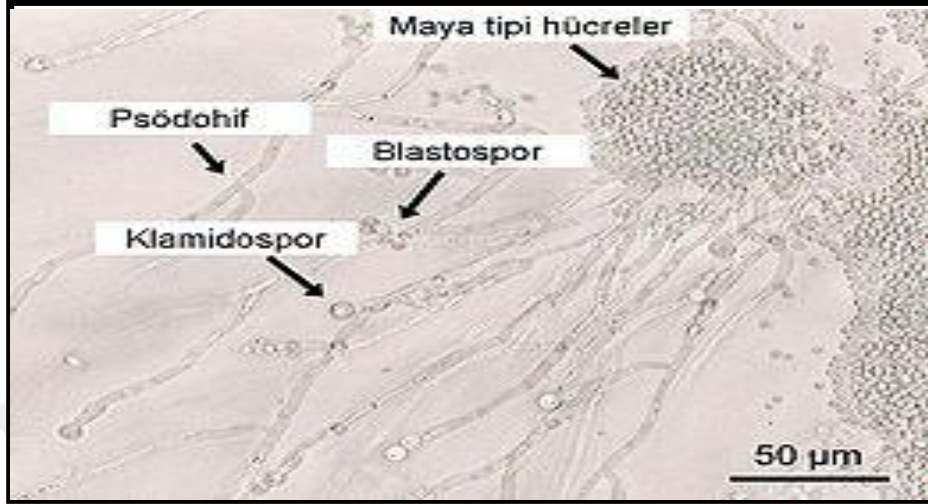
Mantarlar in vitro ortamda basit besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilen canlılardır. Üreme şekillerine göre maya ve küf mantarları olarak iki gruba ayrılırlar. Bakteri kolonilerine benzer koloni oluşturanlara maya mantarları; geniş, yayılan, tüm petri kutusunu kaplayan koloniler oluşturan küf mantarları denir. Doğal ortamlarında küf morfolojisinde olup, insan vücut sıcaklığında (37°C) maya morfolojisine dönenlere ise dimorfik mantarlar denir (15).

Mantarlar sporları ile çoğalan canlılardır. Eşeysiz sporları yayılma ve dağılımdan sorumlu iken mayoz bölünme sonunda oluşan eşeyli sporları genetik rekombinasyonu sağlar. Taksonomik sınıflandırma eşeyli sporlarına göre yapılır ve mantarlar *Chytridiomycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota*, *Basidiomycota* olmak üzere dört bölümde incelenir (16).

*Candida* türleri *Ascomycota* bölümü, *Saccharomycetales* takımında yer alır. İsmi, oluşturdukları parlak, beyaz, renkli koloni görünümünden dolayı Latince göz kamaştırıcı beyaz anlamına gelen *candidus* kelimesinden almıştır. Yapısal olarak çok katlı hücre duvarına ve hücre zarına sahiptirler. Ökaryotik olduklarından çekirdekleri bir zarla çevrilidir (17).

*Candida* türleri laboratuvar ortamında, Sabouraud's dekstroz agar (SDA) besiyerlerinde hem oda sıcaklığı hem 37°C'da 24-72 saatte üreyip, çoğunlukla krem beyaz tereyağı kıvamında koloniler oluştururlar. Mikroskopik olarak yuvarlak veya oval, 4-6  $\mu$ m çapında blastosporlardan oluşmuştur. Eşeysiz çoğalma, blastosporların multilateral tomurcuklanması ile olur. Tomurcukların ana hücreden ayrılmayıp uzaması sonucu yalancı hifler

meydana gelir. Bazı türler (*C. albicans*, *C. dubliniensis* gibi) sert duvarlı klamidosporeler ve gerçek hifler de oluşturabilir (14) (Şekil 1).



**Şekil 1:** *Candida* türlerinde görülebilen mikroskopik morfolojiler

*Candida* türleri insanlar da dahil memelilerin gastrointestinal ve deri florasında yaygın olarak bulunmaktadır. Bunun dışında toprak ve sularda ve özellikle hastanelerde cansız objelerin üzerinde de bulunabilir. Çok sayıda *Candida* türü olduğu bilinmekle beraber, ancak 150 kadarının insan ve hayvanda hastalık yaptığı tespit edilmiştir. Bu türlerin sadece 10-15'i hastalıkların çok büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. famata* ve *C. guilliermondi* en sık karşımıza çıkan etkenlerdir. *Candida* türlerini ayırt etmede çimlenme borusu (germtüp) testi, klamidospore oluşumu, mısır unu-tween 80 besiyerindeki mikroskopik görüntü gibi morfolojik özelliklerden yararlanır. Bununla beraber tür tanımlamasında karbonhidrat asimilasyon ve fermantasyon testleri çok önemlidir. Morfoloji ve biyokimyasal özelliklerine göre tanımlanamayan türler moleküler yöntemlerle genotipik özelliklerine göre tanımlanır (3,18,19).

## 2. Virülans Faktörleri Ve Patogenez

### ***Candida* Türlerinin Virülans Faktörleri ve Konak Savunması**

Genel olarak enfeksiyon süreci, etkenlerin virülans faktörleri ile konağın kolonizasyon veya invazyona karşı koyma ve önleme yeteneği arasındaki mücadele olarak tanımlanabilir (20).

### ***Candida* Türlerinin Virülans Faktörleri**

*Candida* türleri geniş virülans faktörlerine sahiptir. Mukoza epitel hücrelerine yapışma (adhezyon), "slime" faktörü oluşturma, enzimler (salgısal aspartik proteinazlar, fosfolipaz, hyalüronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz) salgılama, sideroforları kullanabilme, dimorfizm (tek hücreli formdan filamentöz forma dönüşebilme yeteneği), endotoksin benzeri aktivite, ortama uyum sağlayıcı genlere sahip olması ve fenotipik değişim bunlar arasında en bilinenleridir (2).

### **Konak Savunma Mekanizması**

Sağlam cilt ve mukoza enfeksiyon etkenlerine karşı en etkili bariyerdir. Ciltte açık yara, yanık ve ülserasyonlar, intravasküler kateterler ve mukoza bütünlüğünü bozabilecek her türlü etmen (kemoterapötik ajanlar, beslenme bozukluğu, travma ve yaralanmalar gibi) etkenin kolonizasyon ve invazyonunu kolaylaştırır (20).

Hücre aracılı doğal immünite sağlam bir mukozadan sonra ikinci önemli savunma mekanizmasıdır. Sistemik bir enfeksiyonda nötrofil ve makrofajlardan oluşan yanıt önemlidir. Sistemik kandidoza hassasiyetin artmasında nötropeni en önemli risk faktörlerindedir. Mikroorganizma bariyerleri aşılıp dolaşımına geçerse, dolaşımdaki polimorfonükleer lökositler psödohifleri parçalar, mikroorganizmayı fagosite ederek öldürmeye çalışır (21).

Nötrofil ve monositlerin sentezlediği süper oksit, nitrik oksit, hidrojen peroksidaz ve miyeloperoksidaz konağın *Candida*ya karşı koyduğu direncin temelini oluşturur. Fungal enfeksiyona karşı dirençte makrofaj, onu aktive eden Th1 hücreleri, eozinofil, trombosit ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin de rol oynadıkları gösterilmiştir (22-24). *Candida* ile mücadelede humoral sistemin



rolü tam aydınlatılamamıştır. İmmunglobulin A defekti ve hipogamaglobulinemide ciddi fungal enfeksiyonunda artış saptanmamıştır (25).

### 3. Klinik Tipler

*Candida* türleri ile gelişen enfeksiyonlara kandidoz denir. Kandidozların büyük çoğunluğu, etkenin normal florada (gastrointestinal sistem, vajina, deri) bulunması nedeniyle endojen kaynaklıdır. Ancak vajinal kandidozlu anneden bebeğine, eşler arasında cinsel ilişkiyle ve el taşıyıcılığının %70'lere ulaştığı hastane personelinin eller aracılığı ile kişiden kişiye bulaş da olabilir (3,26,27).

Ellerin *Candida* türleri ile inoküle olmasından sonra, sağlık personelinin etkeni, en az 45 dakika ellerinde taşıdığı ve diğer hastalara aktardığı gösterilmiştir. *Candida* türleri deri ve deri eklerinde, mukozalarda hastalıklar oluşturmakta ve özellikle immun sistemi zayıflamış kişilerde ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açmaktadır (28). Tablo 1'de *Candida* türleri ile gelişen enfeksiyonlar özetlenmiştir.

**Tablo 1:** *Candida* türleri ile gelişen enfeksiyonlar.

Kutanöz kandidozlar <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Erosia interdigitalis blastomycetica</li><li>➤ Intertrigo</li><li>➤ Paronişi ve onikomikoz</li></ul>
Kronik mukokutanöz kandidoz
Mukoza kandidozları <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Pamukçuk (orofaringeal kandidoz)</li><li>➤ Kandida özafajiti</li><li>➤ Mide-barsak kandidozu</li><li>➤ Kandida vajiniti</li></ul>
Kandidemiler
Derin organ kandidozları <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Lokal derin organ enfeksiyonları (Genellikle kateter ve şantlarla ilişkili)</li><li>➤ Yaygın enfeksiyonlar</li></ul>

#### 4. Epidemiyoloji Ve Ekoloji

İnvazif fungal enfeksiyonlar son 20 yıldır tüm dünyada giderek artış göstermektedir. Tedavide kaydedilen yeni gelişmelere rağmen, etkenlerin tedavi ajanlarına gösterdikleri dirençteki artış, değişen etken profili, dirençli suşların yaygınlığının artması, tedavi başarısızlıklarına, hasta kayıplarına ve bunun yanında büyük ekonomik kayıplara neden olmaya devam etmektedir. Nozokomiyal mantar enfeksiyonları genellikle hızlı başlangıçlı, ağır seyir gösteren, erken tanısı sıklıkla mümkün olmayan tedavisi güç hastalıklardır. Bu sebeple ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Hastane enfeksiyonlarının en sık görülen nedeni görüleni *Staphylococcus aureus*'tur. Bunu koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, çeşitli gram negatif basiller takip eder. Yapılan çalışmalarda son on yılda bu etkenleri, artan oranlarda genel mantar enfeksiyonlarının izlediği gözlenmektedir (8).

İnvazif fungal enfeksiyonlardan %95'in üzerinde *Candida* ve *Aspergillus* türleri sorumludur (29). Hematolojik maligniteli hasta grubunda *Aspergillus* sonrası en sık fungal enfeksiyon etkeni *Candida*'dır (6). Kriengkauykiat ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda invazif kandidoz oranı %13,5 – 44 arasında saptanmıştır.

ABD'de bulunan NNIS verilerine göre 1980-1990 yılları arasında 124 hastanede 25.000'den fazla hastada yapılan bir çalışmada, *Candida* türlerinin neden olduğu hematojen enfeksiyonların sıklığında ortalama 1,8-5,9 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Stafilokoklardan sonra en büyük oranda artış *Candida* türlerinde görülmüştür. Yine aynı veri tabanında hematojen enfeksiyonlar içinde *Candida* türleri 4. sırada yer almaktadır (31) Tayvan'da yapılan bir araştırmada ise hastane genelinde kandidemi oranının 1981-2000 yılları arasında 36 kat arttığı saptanmıştır (32).

*Candida* türleri insan vücudunda kolonize olarak bulunur. Sağlık personelinin cildinden kontaminasyon ile kan kültürlerinde *Candida* üremesi saptanabilir. Ancak bu durum kan kültürünün yorumlanmasında hatalara, tedavide yanlışlıklara yol açmamalıdır (28).

İnsanda hastalık yapan *Candida* türlerinin sayısı 15'den fazla olmakla birlikte kandidemilerin büyük çoğunluğundan *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* sorumludur (14).

Kandidemi etken spektrum ve indisansı dağılımının yıldan yıla, ülkeden ülkeye, merkezler arasında, aynı merkezde zaman içerisinde değiştiği bildirilmiştir. Kandidemi etiyojisinde bu türler arasında en sık yer alan etken *C. albicans* olmakla birlikte diğer türlerin oranı da giderek artmaktadır ve ülkeler arasında tür dağılımı yönünden farklılık görülmektedir. Örneğin, bazı merkezlerde kandidemi epidemiyolojisinde *C. albicans* %80'lerden %30'lara kadar gerilemiştir (33). Kandidemi epidemiyolojisi hakkında yapılmış çok merkezli PATH çalışmasında hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi etkenlerinin büyük çoğunluğunu *C. albicans* dışı türler olan *C. glabrata* (%25,4), *C. krusei* (%16), *C. parapsilosis* (%12,3) ve *C. tropicalis*'in (%15,3) oluşturduğu; *C. tropicalis* (%15,3 ve %6,5) ve *C. krusei*'nin (%16 ve %1) hematolojik malignitesi olan grupta, *C. albicans*'ın (%21,9 ve %40,3) ise

hematolojik malignitesi olmayan hasta grubunda daha sık olduğu saptanmıştır (34).

Avrupa ülkelerinde ve Türkiye’de *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*, *C. albicans*’dan sonra en sık kandidemi yapan türlerdir. *C. parapsilosis* sağlık personelinin cildinde en sık kolonize olan türdür. *C. parapsilosis* diğer *Candida* türlerine göre daha düşük mortalite oranlarına sahiptir. Bu tür, kateter ve implantlarda biyofilm oluşturma ve hastane ortamında kalıcılığı ile bilinmektedir. Bir ünite de kan kültürlerinden *C. parapsilosis* üremesi enfeksiyon kontrolünün eksikliği yönünden bir gösterge olarak kabul edilmektedir. *C. tropicalis* kandidemileri özellikle flukonazol profilaksisi uygulanan, daha çok nötroopenisi ve mukoziti olan hastalarda görülmektedir (35)

*C. glabrata* ve *C. krusei* daha az sıklıkta görülen ancak yüksek flukonazol direnci nedeniyle önemli *Candida* türleridir (33) *C. krusei*’ye bağlı kandidemiler daha çok hematolojik malignitesi olanlarda ve/veya periferik kök hücre alıcılarında görülmektedir. Azol profilaksisinin yaygın kullanıldığı erişkin hasta grubunda, *C. albicans* dışı türler giderek artmaktadır (36).

İki farklı bölgede cilt ve mukozal kolonizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yanık, kateter varlığı, böbrek yetmezliği kandidemi için risk faktörleri olup, hematolojik maligniteli hastalarda bu risk faktörleri sıktır. Bunlara uzun süreli nötroopeni, altta yatan kontrol edilememiş hastalık, sitotoksik kemoterapi, antifungal profilaksi örnek olarak verilebilir. Bu gibi nedenler ile fungal enfeksiyonlar hematolojik hasta grubunda her yönüyle ciddi önem arz etmektedir (37).

## 5. Tanı

Kutenöz kandidozlarda; hastanın alışkanlıkları ve sosyo-ekonomik koşulları sorgulanarak, lezyonlar incelenerek ve lezyonlardan yapılan direkt mikroskopik incelemede (%10-20 KOH kullanılarak yapılan *fresh* inceleme) blastosporların görülmesi ile tanı konulabilir. Destek tedavi önerileri ve topikal

antifungaller, çoğu olguda yeterli olduğundan, ekim yaparak etkeni üretmek ve tanımlamak çoğunlukla anlamlı değildir (38).

Kronik mukokutanöz kandidoz nadir görülen bir tablo olup, hastaların immunolojik, endokrinolojik ve genetik incelemelerinin yapılması tanıda önceliklidir. Bu incelemeler ile kesin tanısı konan hastalar, tekrarlayan mukokutanöz kandidoz atakları geçirecekleri ve her atakta antifungal ajan almak zorunda olacakları için kültür ile *Candida* türünün tanımlanması gerekir. Bu hastalarda antifungal direnç sık geliştiğinden duyarlılık testlerine de ilerleyen olgularda ihtiyaç duyulur (39-42).

Mukozal kandidozlar değerlendirilmesi ve yorumlanması en zor tablolardır. Orofaringeal ve vajinal mukoza dışında diğer mukozaların incelenmesi, endoskopi yapılmadığı sürece mümkün olmadığından, balgam, diğer solunum yolları ve dışkı gibi örneklerdeki üremelerin enfeksiyon açısından hiçbir anlamı yoktur ve tanımlanması çok gerekli değildir. Ancak, uzun süre hastanede kalan ve kan kültüründe üreme olmayan yoğun bakım hastalarında, invazif kandidoz tanısına ulaşmak için kolonizasyon indeksini saptamak önemli olabilir. Bu tür hastaların bahsedilen örneklerdeki üremeleri tür düzeyinde tanımlanmalıdır. *Candida* skorlamasının araştırıldığı prospektif çok merkezli bir çalışmada, nötropenik olmayan kritik hastalarda *Candida* skoru <3 ise invazif kandidoz riskinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (43). Hastanemizde yapılan bir diğer çalışmada ise kandidemi olgularının %74'ünde kan kültüründe üreyen izolat ile değişik anatomik bölgelerde kolonize olan izolatların fenotipik ve genotipik olarak aynı olduğu gösterilmiştir. En az üç anatomik bölgede aynı tür ile kolonizasyonun olması durumunda, kandidemi ve kandidoz ihtimalinin çok yüksek olacağı ve ampirik antifungal tedavinin başlanması gerektiği sonucuna varılmıştır (44).

Kan kültürleri, steril vücut sıvıları ve derin organ biyopsi örneklerindeki üremeler ise her zaman anlamlı kabul edilerek, tür düzeyinde tanımlanmalıdır (45). Derin organ biyopsilerine ulaşmak her zaman mümkün olmadığı için kandidemi ve invazif kandidozlarda esas tanı aracı kan kültürleridir. Tanı kılavuzlarının çoğunda; kandidemi ve invazif kandidoz şüphesi olan hastalardan standart kurallara uyarak her gün kan alınması, otomatik kan

kültür sistemlerinin kullanılması ve enkübasyon süresinin en az beş gün olması güçlü olarak önerilmektedir (46,47).

Bununla beraber, tüm önerilere uyulsa bile kandidemi ve akut yaygın kandidozda kan kültürlerinin duyarlılığı ortalama %50 civarındadır (48-50). Kronik yaygın kandidozda bu oran çok daha düşük (%5) seviyelere iner. Kan kültürlerinin istenilen duyarlılıkta olmaması nedeniyle,  $\beta$ -glukan, mannan antijen ve mannan antikor testlerinin de tanıda önemli yeri vardır (51,52).

## 6. Antifungal İlaçlar

Son yıllarda farklı yeni grup ilaçlar ile mevcut bilinen ilaç grubunda yeni moleküllerin keşfedilmesi ve kullanılmaya başlanması ile kandidoz tedavisinde geniş bir antifungal seçim olanağına kavuşuldu. Antifungal alanındaki gelişmeler tedavi stratejilerinde birtakım zorluklar ve kolaylıkları da beraberinde getirmiştir. Farklı kemoterapi modellerinin ortaya çıkması ile fungal enfeksiyon riski açısından değişik risk oranlarına sahip hasta profilinin gündeme gelmesi, zaman içerisinde fungal enfeksiyonlara neden olan etkenlerin cins ve tür dağılımındaki değişiklik, flukonazol dışında rutin kullanıma giren antifungal ajanların indüklediği yeni suşların ortaya çıkması tedavideki zorlukların temelini oluşturmaktadır (53).

Klinik kullanıma yeni giren antifungal ajanlar, daha önce kullanılmakta olan ilaçların geliştirilmiş türevleridir. Maliyetleri ise öncekilere göre oldukça yüksektir (54). Pfaler ve ark.'nın (29) yaptıkları bir çalışmada, kandideminin genel olarak, hastanede yatis süresini 3,5-30 gün uzattığı, tedavi maliyetini ise 6.214-92.226 arasında değişen miktarda arttırdığı saptanmıştır.

Bunun yanında geniş kitleler üzerinde profilaksi çalışmaları yapılmasının profilaksi kararı verilirken bize yol gösterici olması, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması sayesinde yüksek risk profiline sahip olmayan hastalarda gereksiz antifungal kullanımından kaçınılmaya başlanması yüz güldürücü gelişmeler olarak sayılabilir (55).

İdeal bir antifungalde bulunması gereken özellikler yeni ve dirençli mantar türlerine karşı etkili olması, toksik etkisinin minimal olması veya

bulunmaması, diğer antifungal ilaçlarla çapraz direnç geliştirmemesidir. ABD’de yapılan retrospektif bir çalışmada 2000-2006 yılları arası 25 çocuk hastanesinde antifungal kullanımı araştırılmış, flukonazol (%76) en çok kullanılan ajan olarak belirlenmiş, bunu amB’nin (%24) takip ettiği, ekinokandinin yıllar içinde kullanımının arttığı saptanmıştır (9).

Yılmaz ve ark’nın (56) hematolojik malignitelerde ülkemizde yaptığı bir çalışmada, tespit edilen kandidemi ataklarının tedavisi için en sık uygulanan antifungal ajanın kaspofungin (33 hasta, %57,9) olduğu, bunu amB (15 hasta, %26,3) ve flukonazolün (8 hasta, %14) takip ettiği saptanmıştır.

Antifungal ilaçlar polienler, azoller, ekinokandinler ve flusitozin olarak gruplandırılır.

### **Polienler**

Bu grupta amB, nistatin ve pimarisin bulunur. AmB fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak elektrolitlere ve büyük çaplı moleküllere geçirgen porların oluşumuna neden olur. Osmotik bütünlüğü bozulan hücre yaşamını devam ettiremez, parçalanır ve ölür. Doza bağlı fungistatik veya fungisidal etkilidir (57).

Ateş, döküntü, elektrolit kaybı ve ciddi nefrotoksisite kullanımını kısıtlayan başlıca yan etkileridir. AmB deoksikolat veya klasik amB nefrotoksik özelliği nedeniyle gündün güne yerini daha pahalı olmasının yanında daha az nefrotoksik özelliği nedeniyle lipid formulasyonlarına bırakmaktadır. AmB böbrek yoluyla çok yavaş olarak atılır. Nefrotoksisite, alıcıların %50’sine kadar ulaşabilen oranlarda akut böbrek hasarı ile sonuçlanan ve amB deoksikolat tedavisi ile birlikte görülen en ciddi yan etkidir. Elektrolit imbalansı, hipokalemi yaygın görülen yan etkilerdir. İnfüzyon başlangıcında görülen ateş ve titremenin yanında anemi ve tromboflebit, özellikle intratekal uygulandığında nörolojik problemler, uygulamada daha nadir olarak görülen yan etkilerdir (58).

AmB lipid formülasyonları amB deoksikolata göre daha pahalı, ancak önemli ölçüde daha az nefrotoksiktir (58). Önerilen lipozomal amB dozu 3-5 mg/kg/gün’dür, etki spektrumu küf mantarları ve mayaları kapsar. AmB deoksikolat direnci afinitesi düşük alternatif sterollerin sentezlenmesine veya ergosterol sentezinde azalmaya bağlı gelişmektedir. *C. guilliermondii* ve *C.*

*lusitaniae* direnç gelişimi diğer türlere nazaran daha sık görölmektedir. AmB lipid formulasyonları doza bağlı fungistatik veya fungisidal etkilidirler (59.60).

Nistatin; amB ile benzer yapıda, aynı etki mekanizmasına ve spektruma sahiptir. Polien yapıda makrolid antibiyotik sınıfındandır. Ciddi toksisitesi nedeniyle ve müköz membranlar ve deriden emilmemesi sayesinde sadece topikal olarak deri fungal enfeksiyonlarında ve gastrointestinal sistemde kullanılır (60).

### **Azoller**

Günümüzde en sık kullanılan antifungal ajanlardır. Azoller bir sitokrom P450 enzimi olan, lanosterol-ergosterol dönüşümünü yapan C-14-demetilazı inhibe ederek mantar hücre zarındaki primer sterol olan ergosterolün sentezini engellerler. Başlıca imidazoller ve triazoller olarak iki gruba ayrılır (3).

İmidazoller grubunun içinde, ketakanazol ve mikonazol bulunmaktadır.

Ketakanazol; sistemik mikozların tedavisinde kullanılan azol grubu bir antifungaldir. Oral yolla uygulanır. Karaciğerde metabolize olur. Safra yolu ile atılır. CYP3A4 ve 2C9 enzimlerini inhibe eder. Ketakanazol, gonadal ve adrenal steroid hormonlarının (özellikle testosteron) sentezini de inhibe etmesi nedeniyle endokrin yan etkilere sahiptir. Yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle mecbur kalınmadıkça kullanılmaz ve yerini sistemik kullanılan diğer azollere bırakmıştır (3).

Mikanazol genellikle yüzeysel *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan diğer imidazol türevi antifungaldir (3).

Triazoller mantar hücrelerine memeli hücrelerinden daha çok etki eder. Bu nedenle imadazol grubuna kıyasla daha güvenilirdirler. Hem sistemik hem lokal tedavide sıklıkla kullanılırlar. Azol antifungallarının hepsi sitokrom P450 enzimlerini bir dereceye kadar inhibe eder. Bu nedenle, klinisyenler, bir azol eklerken veya çıkarken bunun hastanın ilaç rejimi üzerindeki etkisini dikkatlice düşünmelidirler (61).

Triazoller birinci ve ikinci kuşak olmak üzere iki gruba ayrılır. Birinci kuşakta flukonazol ve itrakonazol; ikinci kuşakta, posakonazol, vorikonazol, albakonazol, isavukonazol ve ravukonazol bulunur (3).



Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve en yeni geniş spektrumlu triazol olan isavukonazol, çoğu *Candida* türüne karşı benzer etkinlik göstermektedir. Azollerin her biri *C. glabrata* ve *C. krusei*'ye karşı diğer *Candida* türlerine nazaran daha az etkinliğe sahiptir (62).

**Flukonazol** hem oral hem parenteral olarak kullanılabilir. Oral biyoyararlanımı mide asidinden bağımsız ve oldukça yüksektir (63). Flukonazol eliminasyonu neredeyse tamamen renaldir. Bu nedenle, kreatinin klirensi <50 mL / dakika olan hastalarda doz azaltımı gereklidir. Flukonazolün kandidemi tedavisinde amB deoksikolat ile karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği ve idrar yolu enfeksiyonlarının yanı sıra orofaringeal, özofageal ve vajinal kandidoz için standart tedavi olduğu düşünülmektedir. Lökopeni, trombositopeni, anflaksi, QT uzaması, döküntü, uzun süreli kullanımda geri dönüşlü alopesi, bulantı, kusma, cilt döküntüleri ve teratojenitesi bilinen yan etkileridir (63). Flukonazolün *C. krusei* ve *C. glabrata* türlerine karşı etkisi sınırlıdır (64).

**İtrakonazol**, flukonazole göre daha yeni bir azoldür. Oral absorpsiyonu düşüktür (%55). Tok alınması emilimini artırır. Atılımı safra yolu ile olur. Spektrumu flukonazole göre daha geniştir. Fungisidal etkilidir. Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği bilinen yan etkileridir. Hematolojik maligniteli hastaların profilaksisinde tercih edilebilmektedir. İnvazif kandidoz için etkisi ispatlanmamıştır. Genelde mukozal kandidozlu hastalar, özellikle flukonazol ile tedavi başarısızlığı olan hastalar için önerilmektedir. İlaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır (65).

İkinci kuşak triazoller flukonazolden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Bu grupta posakonazol ve vorikonazol sık kullanılan azollerdir.

**Posakonazol**, flukonazolden farklı olarak, flukonazol dirençli *Candida* türlerine ve amB dirençli *Aspergillus* türlerine karşı da etkilidir. Yağlı yiyeceklerle birlikte alınması emilimini arttırmaktadır. Başlıca yan etkileri gastrointestinal intolerans, nadiren hepatotoksisite ve QT uzamasıdır. İmmunsuprese hastalarda invazif aspergillozda, *Candida* profilaksisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (66).

**Vorikonazol**, klinik kullanıma diğer azollerden sonra giren vorikonazol flukonazolden türetilmiş bir triazoldür. Vorikonazolün hem mukozal hem de invazif kandidozda etkili olduğu gösterilmiştir (67). Hem oral hem intravenöz formu bulunmaktadır. Oral biyoyararlanımı mükemmeldir ve gastrik pH'dan etkilenmez, ancak ilaç gıda ile birlikte alındığında emilimi azalır (68).

İntravenöz vorikonazol bir siklodekstrin molekülüyle kompleks hale getirilmiştir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda siklodekstrin birikim potansiyeli nedeniyle doz ayarlaması gereklidir. Ancak oral vorikonazol, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez. Hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz azaltımı gerektiren tek triazoldür (68). Esas olarak karaciğerde metabolize olsa da P450 sistemi üzerine etkileri diğer azollere kıyasla daha azdır. Buna rağmen ilaç-ilaç etkileşimleri vorikonazol ile yaygın olduğundan etkileşim açısından dikkatli olunmalıdır. Serum vorikonazol düzeyi bireysel değişiklik gösterebilir; serum ilaç düzeyi takibinin tedavi başarısını arttırdığı, ilaç ilişkili toksisiteyi ve istenmeyen yan etki sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak ülkemizde vorikonazol düzeyi takibi rutin kullanıma girmemiştir (69).

Başlıca yan etkileri ciltte döküntü, doz ilişkili geçici görme bozukluğu, fotofobi, hepatotoksisite ve nörotoksisitedir. Dimorfik mayalara ve tüm *Candida* türlerine karşı etkilidir. *C. krusei* ve flukonazole dirençli, vorikonazol duyarlı *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlu hastalarda basamak tedavisinde oral ajan olarak öne çıkmaktadır (70).

### **Ekinokandinler**

En yeni antifungal ilaç grubu olan ekinokandin grubunda kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin olmak üzere üç ilaç bulunmaktadır. Sadece parenteral preparat formları mevcuttur (2).

Mantar hücre duvarında bulunan (1-3)- $\beta$ -D glukon sentezini inhibe ederler. Hücre duvarının yapı taşı olan  $\beta$ -glukanın sentezinin bozulmasıyla duvar bütünlüğü ve hücre morfolojisi bozulur. Böylece hücrenin ölümüne neden olurlar (2).

Ekinokandinler azol dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil olmak üzere çoğu *Candida* türlerine karşı fungisidal etkinlik göstermektedir. Bu etkenlere

karşı düşük MIC değerine sahip iken, son yıllarda *C. glabrata*'nın dirençli suşlarının tedavide başarısızlığa neden olabileceği gösterilmiştir (71). Aynı zamanda *C. parapsilosis*, ekinokandinlere karşı, diğer *Candida* türlerine nazaran daha yüksek MIC değerine sahiptir. Bu nedenle ekinokandin direnci *C. parapsilosis* tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır. İnsan hücrelerinde  $\beta$ -glukan bulunmaması nedeniyle ekinokandinler insan hücrelerine toksik değildirler. Polien ve azol grubu antifungaller ile çapraz direnç saptanmamıştır (71).

Elminasyonu başlıca dokuda ve kanda enzimatik olmayan spontan yıkılım ve karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon ile olur. Atılımı idrar ve feçes ile gerçekleşir. Kolay tolere edilebilen ilaçlar olan ekinokandinlerin nadiren baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş gibi yan etkileri bildirilmiştir. Ekinokandinlerin hiçbiri renal yetmezlik veya diyaliz için doz ayarlaması gerektirmez. Kaspofungin, orta ila şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için doz azaltımı önerilen tek ekinokandindir. Nefrotoksik ve hepatotoksik olmaması ekinokandinlerin diğer ajanlara karşı bir diğer üstünlüğüdür (72).

Bu grup içinde yer alan kaspofungin, mikafungin, anidulafunginin etki mekanizması ve spektrumları benzer olmasına karşın aralarında farmakodinamik, farmakokinetik, yan etki olarak minimal farklar bulunmaktadır.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2016 kandidemi kılavuzunda hem nötroopenik hem nötroopenik olmayan hasta grubunda ekinokandinler (kaspofungin: başlangıç dozu 70 mg, günde 50 mg, mikafungin: günde 100 mg, anidulafungin: yükleme dozu 200 mg, daha sonra günde 100 mg) başlangıç tedavisinde yüksek kanıt değeri ve güçlü öneri olarak önerilmektedir (2).

### **Pirimidin Analogları**

Flusitozin sentetik bir pirimidin antimetabolitidir. Flusitozin *C. krusei* haricinde, çoğu *Candida* türüne karşı geniş antifungal etki gösterir. Yalnızca oral formülasyon olarak mevcuttur. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için doz ayarı gereklidir (73).

Mantar hücrelerinin membranında bulunan permeaz vasıtasıyla hücre içine alınır. Sadece funguslara spesifik olarak hücre içinde sitozin deaminaz

vasıtasıyla 5-florourasile çevrilir. 5-FU mantar hücresi içinde dUMP-dTMP dönüşümünü sağlayan timidilat sentazı inhibe ederek protein ve nükleik asit sentezini durdurur (73).

İshal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, döküntü, konsantrasyona bağlı toksisite, kemik iliği baskılanması ve hepatit gibi ciddi boyutlara ulaşabilen yan etkiler görülebilmektedir (74).

Santral sinir sistemi, göz içi ve diğer dokulara penetrasyonu oldukça iyi olması sebebiyle *Candida* endokarditi, menenjit, hepatosplenik kandidoz ve endoftalmit tedavisinde amB ve lipozomal amB ile birlikte kombine olarak kullanılır. Tedavi sırasında direnç gelişimi olabileceği için tek başına kullanılmaz (75)

## 7. Antifungal Tedavi Stratejileri

### Kandidemi Tedavisi

Antifungal tedavinin ana basamakları, altta yatan hastalığın kontrolü ve varsa santral venöz kateteri çıkarılmasıdır. Kandidemi gelişmeden önce maruz kalınan antifungaller, hastanın klinik stabilitesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, merkezin *Candida* epidemiyolojisi, antifungal tedavide yol göstericidir (2).

IDSA 2016 kandidemi klavuzunda, klinik durumu stabil ve nötropenik olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak flukonazol (güçlü öneri; yüksek kanıt düzeyi) ve ekinokandinler (güçlü öneri; yüksek kanıt düzeyi) önerilmektedir (2). Diğer antifungal ajanlara ulaşımında sıkıntı, intolerans veya direnç olduğu durumlarda lipid formülasyonlu amB de (güçlü öneri; yüksek kanıt düzeyi) önerilmektedir (2).

Başlangıç tedavisi olarak ekinokandin veya amB başlanan bu hasta grubunda, kültürde flukonazol duyarlı izolat saptanmış ve kan kültüründe üremenin sonlandığı gösterilmiş ise ilk haftanın ardından flukonazole geçilmesi (güçlü öneri; orta kanıt düzeyi) önerilmektedir (2).

*C. glabrata* ile ilgili olarak son yıllarda artan ekinokandin direnci açısından dikkatli olunmalıdır. Duyarlılık testinde flukonazol dirençli değilse

flukonazol önerilmektedir. Yüksek doz flukonazol veya vorikonazole geçiş sadece kültürde duyarlı *C. glabrata* enfeksiyonu için düşünülmelidir (güçlü öneri; düşük kanıt düzeyi) (2).

Etkenin *C. krusei* olduğu olgularda, ekinokandin, lipid kompleks amB veya kültürde duyarlı ise vorikonazole önerilmektedir (güçlü öneri; düşük kanıt düzeyi) (2).

Nötropenik hastalarda başlangıç tedavisi olarak ekinokandin veya amB önerilmektedir (güçlü öneri; orta kanıt düzeyi). Nötropenisi devam eden, kültürde flukonazol duyarlı olduğu belgelenmiş, tekrarlayan kültürlerde üreme saptanmayan veya daha önce azol maruziyeti olmayan hastalarda klinik olarak stabil olmak koşulu ile idame tedavi olarak flukonazol önerilmektedir (zayıf öneri; düşük kanıt düzeyi) (2).

Kandidemi tanısı kesinleşen hastalarda santral venöz kateterin çıkarılma kararı henüz kesin netlik kazanabilmiş değildir (2).

IDSA 2016 kılavuzda göre, kandidemili nötropenik olmayan hastalarda kateterin güvenli bir şekilde çıkarılabildiği durumlarda, mümkün olan en erken dönemde kateterin çıkarılması; nötropenik hastalarda ise kandidemi kaynağı olarak endojen floranın (özellikle gastrointestinal sistem) baskın olması nedeniyle her hasta için bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir. Kateter kaynaklı fungemi düşünülen tüm hastalarda kateterin en kısa zamanda çıkarılması konusunda European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-6) ve IDSA görüş birliği içindedir (2,76). Kandidemi tanısı kesinleşen hastalarda santral kateter üzerinde *Candida* biyofilmleri gelişebileceğinden kateterin yerinde bırakılmasının tedaviyi zorlaştırdığı düşünülmektedir (2).

Kateter çıkarılmadığı durumlarda lipid içerikli AMB veya ekinokandin kullanımı yaygın kabul gören ortak yaklaşımdır (2,76).

IDSA tüm kan dolaşımı ve diğer klinik olarak ilgili *Candida* izolatlarının azol duyarlılığının test edilmesini önermektedir. *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalar öncesinde bir ekinokandin ile tedavi edilmiş ise ekinokandin duyarlılığı açısından test edilmelidirler (güçlü öneri; düşük kanıt düzeyi). ECIL-6 kılavuzunda da fungemi hastalarında tedaviye duyarlılık testlerine göre yön verilmesi vurgulanmaktadır (76).

Önerilen minimum tedavi süresi, nötropenisi ve *Candida*'ya atfedilebilen semptomları gerileyenlerde, kandidemi komplikasyonu gelişmemiş hastalarda, kan kültürü negatifleştikten sonra en az iki hafta olmalıdır (2).

Kan kültürünün temizlendiği noktanın belirlenmesi için her gün kan kültürlerinin alınması önerilmektedir. Nötropenik olmayan hastalarda tanıdan sonraki ilk hafta içinde, nötropenik hastalarda nötropeniden çıktıktan sonraki haftada uzman hekim tarafından fundoskopik muayene yapılmalıdır (2).

### **Proflaktik Yaklaşım**

İnvazif fungal enfeksiyon tanısında yaşanan güçlükler, tedavideki gecikmenin mortalite üzerine etkisi, enfeksiyonun yatış süresini ve maliyeti artırması, tedavinin toksik ve pahalı olması, invazif fungal enfeksiyon riski altındaki hastaların profilaksi almalarını gündeme getirmiştir (77).

İki bin dört yılında yapılan bir çalışmada (SEIFEM) invazif fungal hastalık gelişme riski; AML'de %10-15, ALL'de %5-10 düzeyinde saptanmıştır (78). Son yıllarda yeni kullanıma giren ajanlar, maya hücreleri yanında küf mantarlarına da etki etmeleri ve kolay tolere edilmeleri nedeniyle, profilaksi alanında kendine yer edinmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek riskli hematolojik maligniteli hasta grubunu oluşturan AML veya myelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalarda posakonazol; AML konsolidasyon ve ALL kemoterapinin indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında flukonazolün (1 x 400 mg) invazif fungal enfeksiyonları azalttığı gösterilmiştir. Proflaktik amaçla verilen ajan, nötropeni süresince devam etmelidir (28,79-81).

### **Ampirik Tedavi**

Ampirik antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün ateşi devam eden, etkenin belirlenemediği nötropenik hastalarda, fungal enfeksiyon ekarte edilemeyen durumlarda mevcut tedaviye antifungal bir ajan eklenmelidir (82).

Febril nötropenik hastalarda invazif fungal enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu enfeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile geciken tedavi mortalitede artış ile sonuçlanmaktadır. Ampirik antifungal tedavi kararı verilirken hastanın sahip olduğu riskler göz önüne alınmalıdır. İnvazif fungal enfeksiyon şüphesi klinik, laboratuvar veya

radyolojik olarak olası olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir. Buna karşılık hiçbir enfeksiyon odağı saptanmayan, kliniği stabil olan ve birkaç gün içinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda antifungal tedavi geciktirilebilir (83).

FEN'in ampirik tedavisinde amB, lipozomal amfoterisin B, ekinokandinler seçkin bir tedavilerdir (84). Vorikonazol ise, I-amB'nin etkinliği ile karşılaştırıldığında, febril nötropenik hastaların ampirik antifungal tedavisinde yeterli görülmemiştir. Bu nedenle vorikonazol alternatif ajan olarak kullanılabilir (83).

Her merkezin kandidemi insidansını, insidansın yıllara göre değişimini, kandidemilerdeki tür dağılımını ve antifungal duyarlılık paternini belirlemesi profilaktik ve ampirik tedaviye yön verme açısından önemlidir. Genel hastane verileri dışında yoğun bakımlar, hematoloji klinikleri, yeni doğan ve yanık üniteleri gibi yüksek riskli hastaların izlendiği bölümlerdeki insidansı ve dağılımı bilmek de oranları karşılaştırmak açısından önemlidir. Bu çalışmada da 2009-2016 yılları arasında hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi sıklığı, etken dağılımı, klinik özellikleri, antifungal duyarlılık paternleri, farklı *Candida* türlerinin tedaviye cevabının değerlendirilmesi, bu bilgiler ışığında ampirik antifungal tedaviye yol gösterici bilgiler elde edilmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.11.2016 tarih ve 2016-19/01 no'lu karar ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak incelendiği için mali destek alınmamıştır.

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında hematoloji servisinde yatmakta iken kan kültüründe kandidemi tespit edilen, hematolojik malignite tanısı olan, beraberinde solid organ tümörü olmayan ve 18 yaşında büyük olan 45 vaka alındı.

### **Verilerin Toplanması**

Hastaların adı, soyadı, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, daha öncesindeki yatış öyküsü, primer hastalıkları, periferik veya santral kateter varlığı, atak sırasında altta yatan hastalığın durumu, yatış nedeni, atak başlangıcındaki şikâyeti (ateş vb.), fizik muayene bulguları, kandidemi açısından risk faktörleri, hemogram ve diğer laboratuvar değerleri (beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, trombosit sayısı, CRP, albümin, kreatinin), atak öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik, antifungal ve steroid kullanımı öyküsü kaydedildi. Hasta kandidemi öncesi nötropeniye girmişse, yatışından ve nötropenininin başlangıcından itibaren ilk kandidemi saptanan kan kültürüne kadar geçen süre, santral venöz kateter varsa ilk 24 saat içinde santral kateteri çıkarılma durumu, eğer almışsa üreme öncesi aldığı profilaksi, atak sırasında kullanılan antifungal, üreme sonrası tercih edilen ilk ajanlar, antifungal kullanımı sırasında ilaç değişikliği olmuşsa değiştirilme nedeni ve kullanım süreleri, atak sırasında yapılan radyolojik tetkikler, izlem sırasında gelişen klinik belirtiler (mukozit, pnömoni, ventilatör ihtiyacı, tifilit ve sepsis gibi), yoğun bakımda yatış öyküsü, varsa endoskopik muayene bulguları ve tedavinin sonlanım şekli kaydedildi.



Bu verilere Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden ulaşıldı. İndisans bilgileri, çalışmanın yapıldığı süre içinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde yatan tüm hastaların tanısı ve yatış süresi klinik yatış defterlerinden elde edildi.

### **Tanımlar Ve Çalışma Değişkenleri**

Hastanın nütropenik olarak seyrettiği veya hızla nütropeniye girmesinin beklendiği dönemdeki ateş ölçümlerinde, vücut sıcaklığının bir kez  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  olması veya bir saat boyunca  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  olarak sebat etmesi febril nütropeni olarak değerlendirildi.

Klinikte yatmakta iken ateş nedeniyle alınan kan kültüründen en az bir kan kültüründe *Candida* türlerinin üremesi, kandidemi olarak tanımlandı. Aynı *Candida* türüne bağlı tekrarlayan kandidemi ataklarından sadece ilk kandidemi atağı değerlendirmeye alındı. İlk üremeyi takip eden 30 gün içindeki aynı tür üremeler tek atak olarak tanımlandı. Daha sonrasında saptanan kandidemi ise ikinci atak olarak değerlendirildi (85)

Santral venöz kateteri olan hastalarda kateter ucu ve en az bir perkütan alınan kan kültürü örneğinde aynı mikroorganizmanın üremesi kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi.

Mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması nütropeni;  $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ise derin nütropeni; lökosit sayısının  $\geq 10.000/\text{mm}^3$  olması lökositoz;  $\leq 4.000/\text{mm}^3$  olması lökopeni, trombosit sayısının  $< 150000/\text{mm}^3$  olması trombositopeni olarak kabul edildi. Serum albümin düzeyinin  $< 3,5$  g/dl olması hipoalbuminemi olarak değerlendirildi (86)

Aynı kan kültüründe ya da 72 saat içinde alınan kan kültürlerinde bakteriyel üremesi saptanması eşzamanlı bakteriyemi olarak tanımlandı.

Sağkalım, ilk pozitif üreme sonrası 30 günlük sağkalım olarak değerlendirildi. Kandidemi sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak kandidemi ilişkili mortalite olarak değerlendirildi (85).

### **Mikrobiyolojik Tetkikler**

Hastalardan alınan kan kültürleri laboratuvara ulaştırılarak BACTEC 9000 otomatize kan kültür sistemine (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD) yerleştirildi. Üreme sinyali alınan örneklerden öncelikle Gram boyama

yapılarak maya hücreleri olup olmadığına bakıldı. Gram boyamada maya hücreleri görülenler, içinde antibiyotik bulunan Sabouraud's Dextrose Agar SDA besiyerine pasajlandı. Pasajlar 24-48 saat, hem 30°C hem de 37°C'da tutularak kolonilerin oluşması beklendi. Oluşan koloniler çimlenme borusu testi, mısır unu-tween 80 besiyerindeki morfoloji, kromojenik besiyeri morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri (API ID 32 C; bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) ile tanımlandı.

Kan kültüründe üreyen izolatlardan bir kısmına Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 referans mikrodilüsyon yöntemine göre antifungal duyarlılık çalışıldı. Mikrodilüsyon plakları 37°C'da 24 saat enkübe edildi. Sonuçlar CLSI'nin yenilenmiş klinik sınır veya epidemiyolojik eşik değerlerine göre yorumlandı (87,88).

### **İstatistiksel analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda betimleyici değerler ortalama ve standart sapma olarak, diğer durumda medyan (min-maks) değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak alındı. İstatistiksel analizler SPSS V21 ve Epi-Info paket programları ile yapıldı.

### **Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

#### **Hematoloji Bilim Dalı**

Çalışmanın gerçekleştirildiği hematoloji bilim dalı, 21 yatak kapasiteli servis, sekiz yataklı kemik iliği ünitesi, poliklinik ve ayaktan tedavi ünitesi olmak üzere dört birimden oluşmaktadır. Her yıl 300'den fazla hastaya yatarak, üç adet poliklinikte ayda ortalama 2000 hastaya ayaktan hizmet verilmektedir.

Birimde üç öğretim üyesi, üç yan dal uzmanlık öğrencisi, bir biyolog, 15 hemşire ve altı personel görev yapmaktadır.

Kök hücre nakil ünitesi high efficiency particulate arresting (HEPA) HEPA filtreli sekiz odadan oluşmaktadır. Üniteye yaklaşık ¼'ü allojenik olmak üzere yılda ortalama 60 hematopoetik kök hücre nakli yapılmaktadır.

Bölümümüzde hematoloji, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji, mikoloji, göğüs hastalıkları öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerinin düzenli katılımıyla gerçekleşen rutin toplantılar düzenlenmekte, gereken hastaların tedavisine multidisipliner yaklaşım ile yön verilmektedir.



## BULGULAR

### 1. Hastaların demografik özellikleri

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2009-2016 tarihleri arasında 45 hastada 45 kandidemi atağı tespit edildi.

Hastaların ortanca yaşı 47,1 ( $\pm 14,35$ ) en küçük 20, en büyük 76 idi. Ataklar sırasındaki yaş dağılımına bakıldığında; 41 hasta (%91,1) 18-65 yaş aralığında iken; dört hasta (%8,9) 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların 18'i (%40) kadın, 27'si (%60) erkekti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2:** Kandidemi atakları sırasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı

Hasta özellikleri	Kandidemi sayısı = 45
Yaş, ortanca (min-maks), yıl	47,1 (20-76)
Yaş grupları, n (%)	
18-65	41 (%91,1)
65<	4 (%8,9)
Cinsiyet (erkek), n (%)	27 %60)

### 2. Kandidemi insidansı

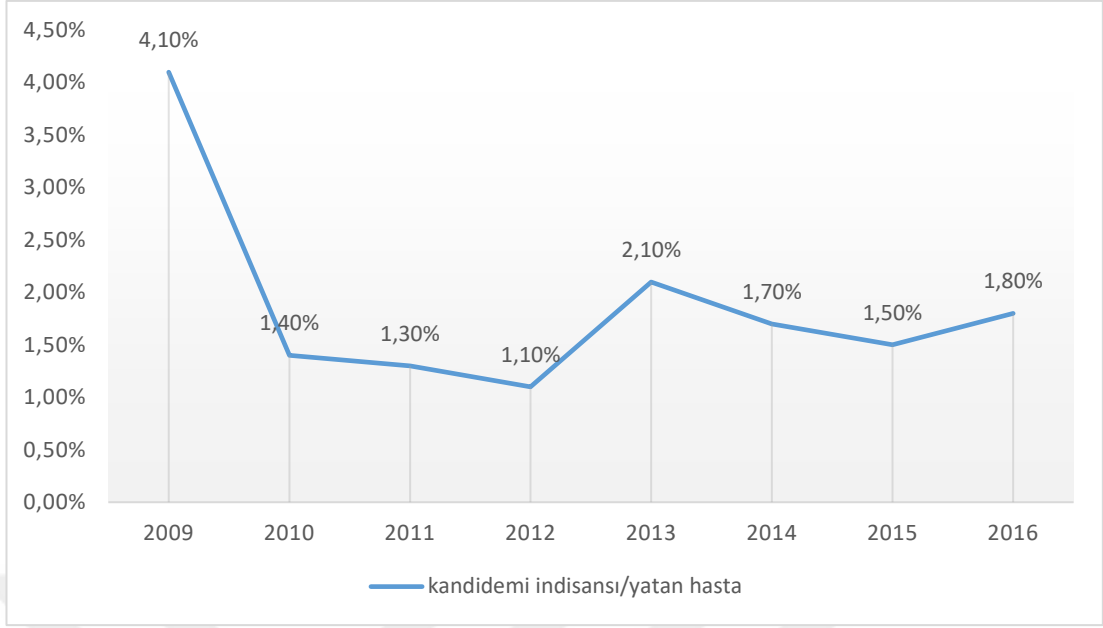
İnsidans hesabı 2009-2016 tarihleri arasında hematolojik malignite nedeniyle yatan hastalar ele alınarak hesaplanmıştır. Uludağ Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde sekiz yıl içinde toplam 2488 hematolojik maligniteli hasta yatırılarak izlenmiş, bu hastaların 45'inde kandidemi atağı tespit edilmiştir. Bu yıllar arasında hematolojik maligniteli hasta yatışı sayısı ortalama 311 (244-362); yatan hasta sayısına göre yıllık kandidemi oranı ortalama %1,8'dir (%1,1-4,1). Akut lösemi grubunda insidans %2,3 olarak saptanmıştır. Olgularımızın, 2009-2016 arasında kliniğimizde yatan tüm hematolojik

maligniteli kandidemili olguların yatış gününe oranı ise 57,4 /100,000 hematolojik maligniteli hasta yatış günü olarak saptandı.

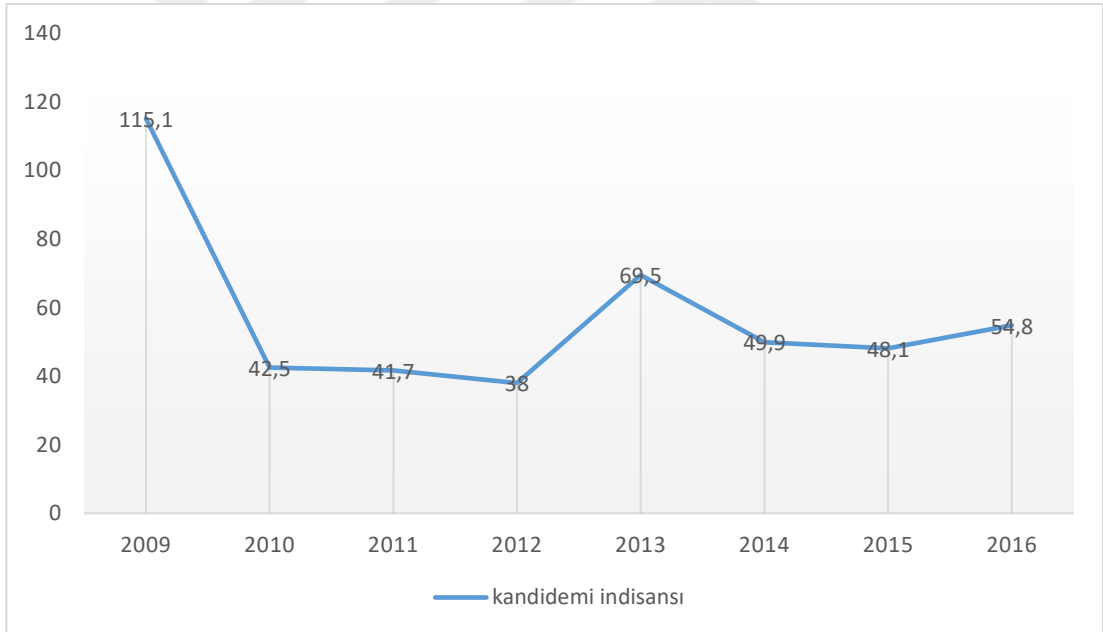
Kandidemi indisansının en yüksek olduğu 2009 yılında 1000 yatan hasta başına 4,0 kandidemi atağı tespit edildi. İndisansın en düşük olduğu 2012 yılında ise 1000 hasta başına 1,1 atak tespit edildi. Yüz bin hematolojik maligniteli hasta yatış gününe bakıldığında aynı yıllarda en yüksek ve en düşük değerler tespit edildi. Tablo 3, Şekil 2 ve Şekil 3’de 2009-2016 yılları arasındaki kandidemi dağılım ve indisansı görülmektedir.

**Tablo 3:** 2009-2016 yılları arasındaki kandidemi dağılım ve indisansı

Yıl	Kandidemili Hasta Sayısı	Hematolojik Malignite ile Yatan Hasta Sayısı	Toplam Yatılan Gün Sayısı	Vaka / Yatan Hasta Sayısı (%)	Vaka / Yatan hasta gün sayısı (100000)
2009	10	244	8686	4,1	115,1
2010	4	280	9404	1,4	42,5
2011	4	311	9598	1,3	41,7
2012	4	362	10533	1,1	38,0
2013	7	330	10079	2,1	69,5
2014	5	291	10029	1,7	49,9
2015	5	339	10402	1,5	48,1
2016	6	331	10950	1,8	54,8
<b>Toplam</b>	45	2488	79681	1,8	57,4,6



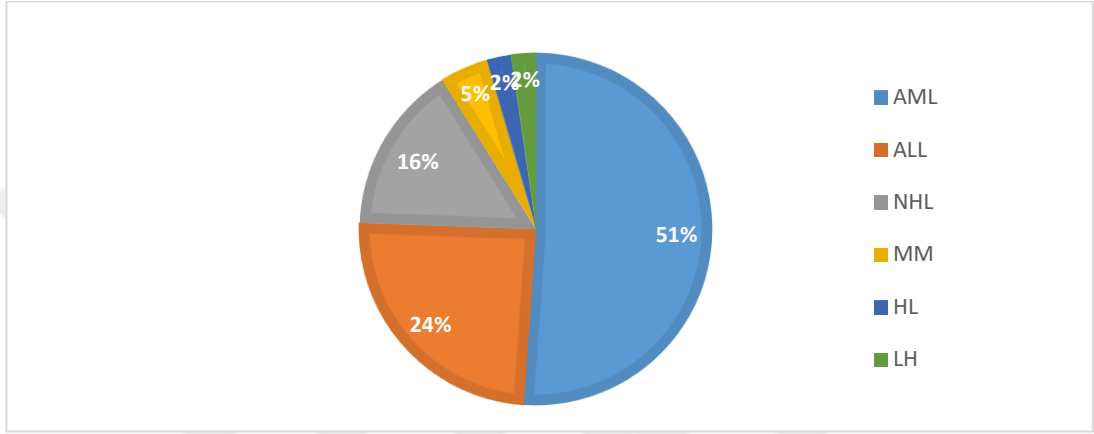
**Şekil 2:** Hasta sayısına (100) göre kandidemi indisansının yıllara göre dağılımı



**Şekil 3:** Hasta yatış gününe (100000) göre kandidemi indisansının yıllara göre dağılımı

Çalışma süresince kandideminin insidansı 100.000 yatan hasta başına 38-115,1 arasında değişkenlik göstermekteydi. İki bin dokuz yılı dışında genel olarak kandidemi indisansı stabildi.

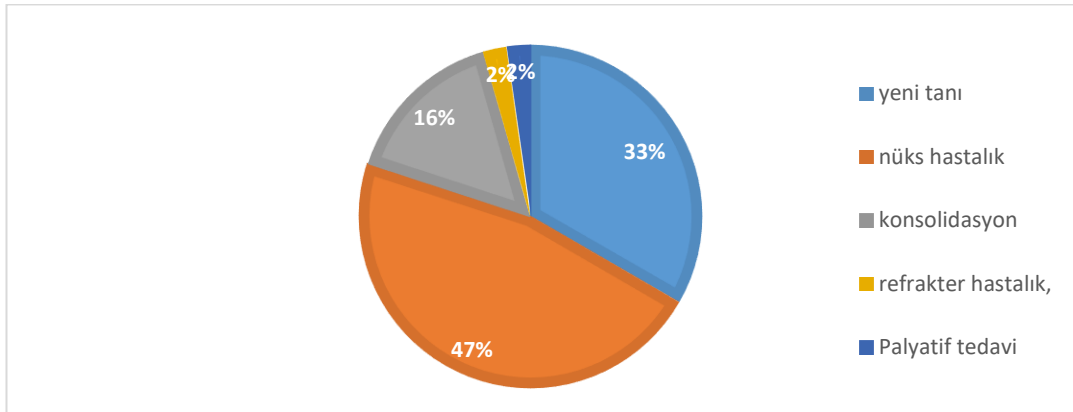
Çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunu akut lösemi (34/45 %75,5) hastaları oluştuyordu. Hastaların 23'ünde (%51,1) akut myeloid lösemi (AML), 11'inde (%24,4) akut lenfoblastik lösemi (ALL); 7'sinde (%15,5) non-hodgkin lenfoma (NHL); 2'sinde (%4,4) multiple myelom (MM), 1'inde (%2,2) hodgkin lenfoma (HL); 1'inde (%2,2) langerhans hücreli histiyositoz (LH) vardı (Şekil 4).



AML: akut myeloid lösemi; ALL: akut lenfoblastik lösemi; NHL: non-hodgkin lenfoma; MM: multiple myelom HL: hodgkin lenfoma LH: langerhans hücreli histiyositoz

**Şekil 4:** Hastaların altta yatan hastalıklarına göre dağılımı

Hastalardan 15'i (%33,3) yeni tanı, 21'i (%46,6) nüks hastalık, 7'si (%15,5) konsolidasyon, 1'i (%2,2) refrakter hastalık, 1'i (%2,2) palyasyon nedeniyle yatırılmıştı. Şekil 5'de hastaların yatış nedenlerine göre dağılımı görülmektedir.



**Şekil 5:** Hastaların yatış nedenlerine göre dağılımı

Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde malignite nedeniyle yatan ve kandidemi saptanan hastalar altta yatan hastalığa göre incelendiğinde en riskli grubun ALL olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (LH hasta sayısının az olması nedeniyle dikkate alınmadı.). Tablo 4’de hastaların primer hastalıklarına göre kandidemi prevalansı yer almaktadır.

**Tablo 4:** Hematoloji kliniğinde malignite nedeniyle yatan tüm hastaların altta yatan hastalığa göre kandidemi prevalansı açısından karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	Kandidemili Hasta Sayısı	Sıklık (%)	P
<b>AML</b>	1107	23	2,1	0,318
<b>ALL</b>	338	11	3,2	
<b>NHL</b>	497	7	1,4	
<b>MM</b>	314	2	0,6	
<b>LH</b>	1	1	1	
<b>HL</b>	83	1	1,2	
<b>KLL</b>	44	0	0	
<b>KML</b>	35	0	0	
<b>MDS</b>	70	0	0	
<b>TOTAL</b>	2489	45	1,8	

### 3. Kandidemi için risk faktörleri

Hastalar daha önceden bilinen risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hepsinin en az birine sahip olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü vardı ve kullanılan antibiyotik sayısı medyan beş (1-7) idi. Atakların 35’inde (%77,8) hastalar son 30 gün içinde kemoterapi almıştı. Santral venöz kateter öyküsü 22 (%48,9); önceden hastaneye yatış öyküsü 10 (%22,2); mekanik ventilasyon öyküsü 2 (%4,4); malnütrisyon 18



(%40); total parenteral nutrisyon (TPN) öyküsü 13 (%28,9); operasyon öyküsü 3 (%6,7) atakta vardı.

Kan kültüründe üreme nütropenin ortalama 18. gününde olmuştu. Üremeye kadar geçen yatış süresi ortalama 20 gün (1-76), toplam yatış süresi ortalama 35 (8-159) gündü.

Hastaların 23'ünde (%51,1) pnömoni, 9'unda (%20) gastrointestinal sistem kaynaklı enfeksiyon odağı (oral mukozit, diyare) 2'sinde (%4,4) orbital selülit saptandı.

Hastaların 12'sinde (%26,6) kateter ilişkili kandidemi tanımlandı. Hastaların 32'si (%71,1) tedavi dozunda antifungal ajanın başlandığı gün nütropenik idi. Atakların 28'inde (%62,2) hastalar derin nütropenide idi. Bu hastalar geriye doğru tarandığında 23 hastanın (%51,1) 10 günden uzun süredir nütropenide olduğu belirlendi. Hastaların risk faktörleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

#### **4. Laboratuvar ve radyolojik bulgular**

Kültürde üreme anındaki ortalama lökosit sayısı  $360/\text{mm}^3$  (10-16400); ortalama nötrofil sayısı  $30/\text{mm}^3$  (0-13000); ortalama hemoglobin düzeyi 9,08 mg/dl (6,1-11,9); ortalama trombosit sayısı  $31200/\text{mm}^3$  (4700-235000); ortalama monosit sayısı  $10/\text{mm}^3$  (0-1000) idi. Atakların 2'sinde (%4,4) lökositoz, 39'unda (%86,6) lökopeni, 32'sinde (%71,1) nütropeni, 39'unda (%86,7) trombositopeni vardı.

**Tablo 5:** Olgularda kandidemi için risk faktörleri

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Antibiyotik kullanımı</b>	45 (%100)
<b>30 gün içinde Kemoterapi öyküsü</b>	35 (%77,8)
<b>Nötropeni varlığı (&lt;500/mm<sup>3</sup>)</b>	32 (%75,6)
<b>Derin nötropeni varlığı (&lt;100/mm<sup>3</sup>)</b>	30 (%66,7)
<b>Steroid kullanımı</b>	24 (%53,3)
<b>Santral venöz kateter varlığı</b>	22 (%48,9)
<b>TPN öyküsü</b>	13 (%28,9)
<b>Son üç ayda hastaneye yatış öyküsü</b>	10 (%22,2)
<b>Eşlik eden bakteriyemi varlığı</b>	8 (%17,8)
<b>Cerrahi operasyon öyküsü</b>	3 (%6,7)
<b>Mekanik ventilatör öyküsü</b>	2 (%4,4)
<b>Yoğun bakımda yatış öyküsü</b>	0 (%0)

Atakların 22'sinde (%48 8) C-reaktif protein (CRP) çalışılmıştı; ortanca değeri 12 mg/dl (1,9-45) idi. Atakların 41 (%91,1) tanesinde albümin çalışılmıştı; ortanca değeri 2,84 (1,4-4,0) idi. Atakların 32'sinde (%78) hipoalbuminemi vardı. Hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Atakların 8'inde (%17,7) eşlik eden bakteriyemi vardı. Bu ataklarda kan kültürlerinin 3'ünde stafilokok türleri (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*); 1'inde enterokok türleri (*Enterococcus Faecium*); 2'sinde *Stenotrofomonas maltophilia*, üremesi saptandı. İki hastada ise miks bakteriyel enfeksiyon tespit edildi (*Stenotrofomonas maltophilia* ve *Klebsiella pneumoniae*- *Staphylococcus hominis-streptomonas maltophilia*).

*Candida* endokarditine yönelik ekokardiografik inceleme atakların 10'unda (%22,2) yapılmıştı. Hiçbirinde pozitif bulguya, vejetasyona rastlanmamıştı. İnvazif kandidozun komplikasyonlarının taranması amacıyla abdominal ultrason, hastaların 13'üne (%37,7) yapılmıştı ve bunların bir

tanesinde tifilitis saptanmıştı. Göz muayenesi 12 (%26,6) atakta yapılmış ve bunlardan bir hastada *roth spot* diğeriinde fundusta hemoraji saptanmıştı. Komplikasyon gelişen hastaların üç hastanın hepsi bir ay içinde yaşamını yitirmişti.

## 5. Tür dağılımı

Kandidemi ataklarının 33'ünde (%73,3) *Candida* türleri sadece periferik kan kültüründe izole edilirken, 12'sinde (%26,6) hem kateterden hem de periferden alınan kan kültüründe üreme olmuştu. Üreme sonrası kateter çekimi atakların 12'sinde yapılırken, 10'unda hastaların trombosit değerlerinin düşük olması, damar yolu problemi ve eks olduktan sonra kültür raporlanması nedeniyle yapılamamıştı.

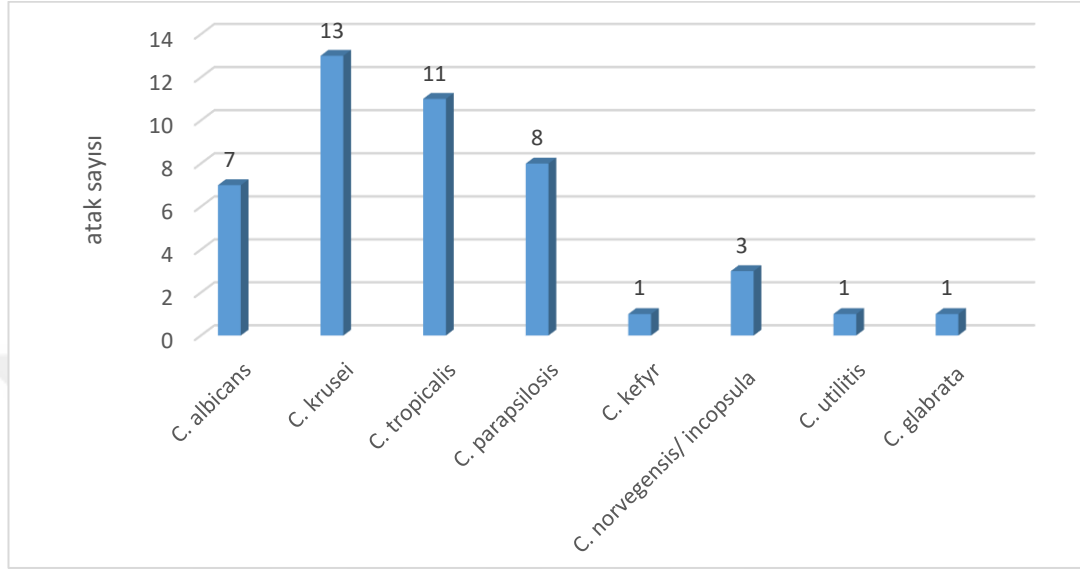
**Tablo 6:** Hastaların laboratuvar değerlerinin dağılımı

<b>Hemoglobin miktarı</b> <sup>c</sup>	9,08 ±1,28
<b>Anemi varlığı</b> <sup>b</sup>	36 (%80,0)
<b>Lökosit sayısı</b> <sup>a</sup>	360 (10-16400)
<b>Mutlak nötrofil sayısı, (/mm<sup>3</sup>)</b> <sup>a</sup>	30 (0-13000)
<b>Nötropeni varlığı (&lt;500 /mm<sup>3</sup>)</b> <sup>a</sup>	32 (71,1)
<b>Derin nötropeni (&lt;100 /mm<sup>3</sup>)</b> <sup>b</sup>	28(%62,2)
<b>Trombosit sayısı</b> <sup>a</sup>	31200 (4700-235000)
<b>Trombositopeni (&lt;150000/mm<sup>3</sup>)</b> <sup>b</sup>	39 (%86,7)
<b>Monosit sayısı</b> <sup>a</sup>	10 (0-1000)
<b>Albümin</b> <sup>c</sup>	2,84±0,64
<b>Hipoalbuminemi</b> <sup>b</sup>	32 (%78,0)

a ortanca (minimum-maksimum), b n (%), c ort±stand sap.

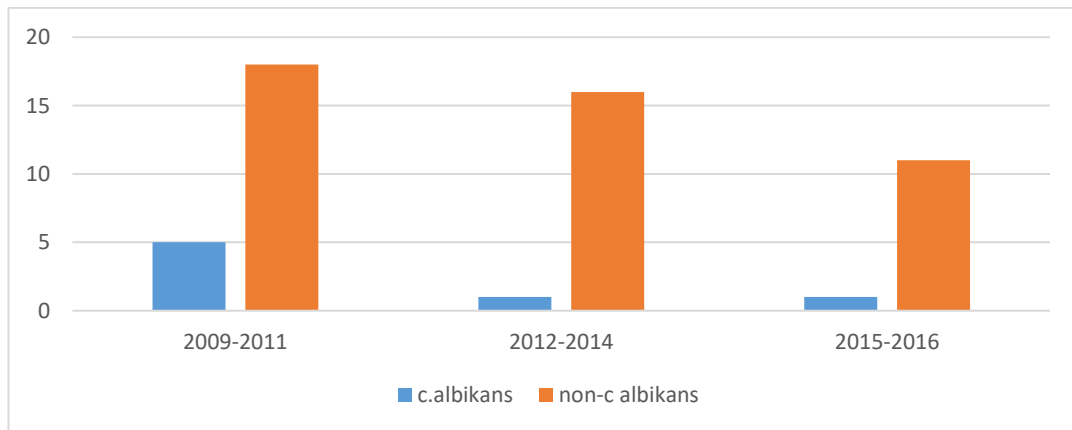
Hastaların tür dağılımı incelendiğinde; *C. albicans* dışı türlerin hâkim olduğu görüldü. Atakların sadece 7'sinde (%15,5) *C. albicans*, 38'inde (%84,4) *C. albicans* dışı türler saptandı. *C. albicans* dışı türler içinde *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* en sık görülen türlerdi. *C. albicans* dışı türlerden

*C. krusei* 13 (%28,8), *C. tropicalis* 11 (%24,4), *C. parapsilosis* sekiz (%17,7), *C. norvegensis* üç (%6,6), *C. utilis*, *C. glabrata* ve *C. kefy* birer (%2,2) atakta etkendi. *Candida* türlerinin dağılımı Şekil 6'da görülmektedir.



**Şekil 6:** *Candida* türlerinin dağılımı

Yıllar içinde tüm hasta gruplarında tür dağılımında *C. albicans* dışı türler lehine değişimler saptadı. Çalışmamızda 2009-2016 yıllarını 3'er senelik gruplara ayırdığımızda; *C. albicans*'ın sıklığının azaldığı ve *C. albicans* dışı türlerin ağırlık kazandığı görülmektedir. 2015-2016 yıllarında *C. albicans*'ın %8'e gerilediği, *C. albicans* dışı türlerin %92'ye yükseldiği görülmüştür. Şekil 7'de yıllar içinde *Candida* türlerinde değişim izlenmektedir.



**Şekil 7:** Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı

*Candida* türlerine göre demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında monosit sayısı *C. albicans* dışı türlerde daha yüksek saptandı ( $p=0,016$ ). Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı. *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerinin demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 7’de görülmektedir.

**Tablo 7:** *Candida* alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı <i>Candida</i> (n=38)	<i>C. albicans</i> türü <i>Candida</i> (n=7)	<i>p</i>
Cinsiyet (erkek) <sup>b</sup>	23 (60,5)	4 (57,1)	1,000
Yaş, (65<yaş üstü) <sup>b</sup>	2 (5,3)	2 (28,6)	0,108
Hemoglobin (gr/dl) <sup>a</sup>	9,2 (6,3-11,9)	8,6 (6,1-11,1)	0,470
Anemi <sup>b</sup>	31 (81,6)	5 (71,4)	0,614
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	340 (10-16400)	1320 (120-5700)	0,110
Mutlak nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	20 (0-13000)	700 (10-3540)	0,077
Nötropeni varlığı <sup>b</sup>	29 (76,3)	3 (42,9)	0,168
Derin nötropeni (<500 / mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	27 (71,1)	3 (42,9)	0,199
Trombosit sayısı <sup>a</sup>	30100 (4700-235000)	41000 (13500- 207000)	0,301
Trombositopeni	34 (89,5)	5 (71,4)	0,230
Monosit sayısı <sup>a</sup>	8 (0-1000)	157(7-902)	<b>0,016</b>
Bir ay içinde mortalite <sup>b</sup>	23 (60,5)	2 (28,6)	0,214

<sup>a</sup> ortanca (minimum-maksimum), <sup>b</sup> n (%).

*Candida* türlerine göre risk faktörleri karşılaştırıldığında *C. albicans* ile *C. albicans* dışı türler arasında anlamlı bulguya rastlanmadı. *Candida* türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı Tablo 8’de görülmektedir.

**Tablo 8:** *Candida* alt türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı <i>Candida</i> (n=38)	<i>C. albicans</i> türü <i>Candida</i> (n=7)	<i>p</i>
Santral kateter öyküsü <sup>b</sup>	19 (50)	3 (42,9)	1,000
TPN öyküsü <sup>b</sup>	10 (26,3)	3 (42,9)	0,394
Mekanik ventilasyon öyküsü <sup>b</sup>	2 (5,3)	0 (0)	1,000
Operasyon öyküsü <sup>b</sup>	2 (5,3)	1 (14,3)	0,405
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü <sup>b</sup>	8 (21,1)	0 (0)	0,321
Kullanılan antibiyotik sayısı <sup>a</sup>	5 (1-7)	5 (3-6)	0,939
Yoğun bakımda yatış öyküsü <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	-
Son 3 ayda hastaneye yatış <sup>b</sup>	10 (26,3)	0 (0)	0,320
Üreme öncesi yatış süresi <sup>a</sup>	20 (1-76)	21 (4-68)	0,363
Diyaliz varlığı <sup>b</sup>	1 (2,6)	0 (0)	1,000
DM varlığı <sup>b</sup>	3 (7,9)	0 (0)	1,000
Önceden antifungal maruziyeti <sup>b</sup>	33 (86,8)	6 (85,7)	1,000
Aktif hastalık varlığı <sup>b</sup>	31 (81,5)	6 (85,7)	1,000

<sup>a</sup> ortanca (minimum-maksimum), <sup>b</sup> n (%).

*Candida* alt türleri azol maruziyeti açısından değerlendirildi. Suş sayısının az olması sebebiyle *C. inconspicua/norvegensis* [3 suş (%6,6)], *C. utilis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr*'nin [1'er suş (%2,2)] dahil edilmediği karşılaştırmada, dağılımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,022$ ). Dağılımın istatistiksel olarak anlamlı bulunması nedeniyle yapılan ikili karşılaştırma analizinde, bu farklılığın *C. krusei*'den kaynaklandığı görüldü ( $p=0,007$ ). Azol maruziyetinin tür dağılımına etkisi Tablo 9'de görülmektedir.

**Tablo 9:** Azol maruziyetinin türlere göre dağılımı

Kandidemi türü	Önceden azol maruziyeti yok	Önceden azol maruziyeti var	p	İkili karşılaştırmalar p
<i>C. albicans</i> (1)	5/7 %71,4	3/7 %29,6	<b>0,022</b>	<b>1-2 0,007</b>
<i>C. krusei</i> (2)	1/13 %7,7	12/13 %92,3		1-3 0,278
<i>C. tropicalis</i> (3)	5/11 %45,5	6/11 %54,5		1-4 0,100
<i>C. parapsilosis</i> (4)	2/8 %25,0	6/8 %75		<b>2-3 0,048</b>
				2-4 0,315
				3-4 0,336

## 6. Antifungal tedavi ve duyarlılık testleri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu profilaksi veya tedavi nedeniyle antifungal ajan alırken atak bulguları geliştirmiştir. Otuz dört hastada *breakthrough* kandidemi gelişmiştir, bu ataklardaki antifungallerin dağılımı şu şekildeydi: flukonazol 17 (%37,7); lipozomal amB 10 (%22,2); posakonazol dört (%8,9); itrakanazol iki (%4,4) ve ekinokandin bir (%2,2).

Kandidemi tanısından sonra en sık uygulanan tedavi stratejileri, daha önce verilenlerden farklı ajan eklenmesi veya değiştirilmesi [36 (%80)]; buna ek olarak 24 saat içinde santral venöz kateterin çıkarılması ve eşzamanlı antifungal tedavi değiştirilmesi [12 (%26,6)] veya aldığı antifungalın devamı [5 (%11,1)] idi. Hastaların 4'ünde (%8,9) üreme sonuçları hasta kaybedildikten sonra belli olması nedeniyle kültür sonucu tedavilerinde yol gösterici olmamıştı.

Kültür pozitifliğinin tedaviye yön verdiği hastalardan 14'üne (%31,1) flukonazol, 11'ine (%24,4) amfoterisin B, 6'sına (%13,3) ekinokandin ve 1'er (%2,2) hastaya vorikonazol ve itrakanazol başlandığı saptandı.

Kandidemi tedavisinde başlangıçta 22 (%48,8) hastaya sadece antifungal ajan (monoterapi) ve 22 (%48,8) hastaya ardışık tedavi uygulanmıştı. Bir (%2,2) hastaya kombine tedavi verilmişti.

Atakların 29'unda (%64) üreme öncesinde flukonazol kullanma öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalara başlanmış olan tüm tedavileri ele aldığımızda, flukonazol tedavisi alan hastaların %42,8'inin (6/14) tedavisi, klinik yanıtızsızlık, invazif pulmoner aspergilloz şüphesi veya *C. albicans* dışı üreme nedeniyle kaspofungin ile değiştirilmişti. AmB tedavisi alan hastaların %30,7'sinin (8/26) tedavisinin gelişen yan etkiler veya klinik yanıtızsızlık gibi nedenlerle kaspofungin ile değiştirildiği saptandı. Antifungal tedavinin ortanca süresi 17,2 gün idi.

Kültür sonucu hasta kaybedildikten sonra belli olan dört hasta dışındaki hastalara, kandidemiye atfedilen laboratuvar ve klinik bulgular ortadan kalktıktan sonra en az iki hafta süre ile antifungal ajan verilmişti.

Antifungal duyarlılık testleri hastaların 26 tanesinde (%57,8) yapılabildi. Antifungal duyarlılığına bakılan suşların 11 tanesi *C. krusei*, beşer tanesi *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*, iki tanesi *C. albicans*, birer tanesi ise *C. glabrata*, *C. inconspicua/norvegensis* ve *C. utilis*'e aitti. Tablo 10'da *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'ya ait duyarlılık sonuçları görülmektedir. *C. inconspicua/norvegensis* ve *C. utilis* için klinik sınır değerler ve/veya epidemiyolojik eşik değerler belli olmadığından tabloda bu iki türe yer verilmedi (*C. inconspicua/norvegensis* flukonazole interensek dirençli bir türdür.) Amfoterisin B, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve anidulofungin için minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) sırasıyla 0,5µg/ml, 0,25µg/ml, ≤0,03µg/ml, 0,06µg/ml, ≤0,015µg/ml olarak bulunmuştur. *Candida utilis*'in MİK değerleri ise; amfoterisin B için 1µg/ml, flukonazol için 0,5µg/ml, itrakonazol için 0,25µg/ml, vorikonazol için 0,06µg/ml, posakonazol için 0,25µg/ml, anidulofungin için ≤0,015µg/ml olarak bulunmuştur.

Tablo 10'da da görüldüğü gibi diğer türlerde de dirençli suş sayısı oldukça azdır. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda direnç saptanmıştı.



**Tablo 10:** Antifungal duyarlılık testi yapılan izolatlarının dağılımı

Candida Türleri (Suş sayısı)	SWT						SDD/I						R/non-WT					
	AmB	Flu	Vor	Itr	Pos	Ani	AmB	Flu	Vor	Itr	Pos	Ani	AmB	Flu	Vor	Itr	Pos	Ani
<i>C. krusei</i> (11)	11	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>C. parapsilosis</i> (5)	5	3	4	5	5	4	-	-	1	-	-	1	-	2	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> (5)	5	5	5	5	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> (2)	2	2	2	1	2	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (1)	1	-	1	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

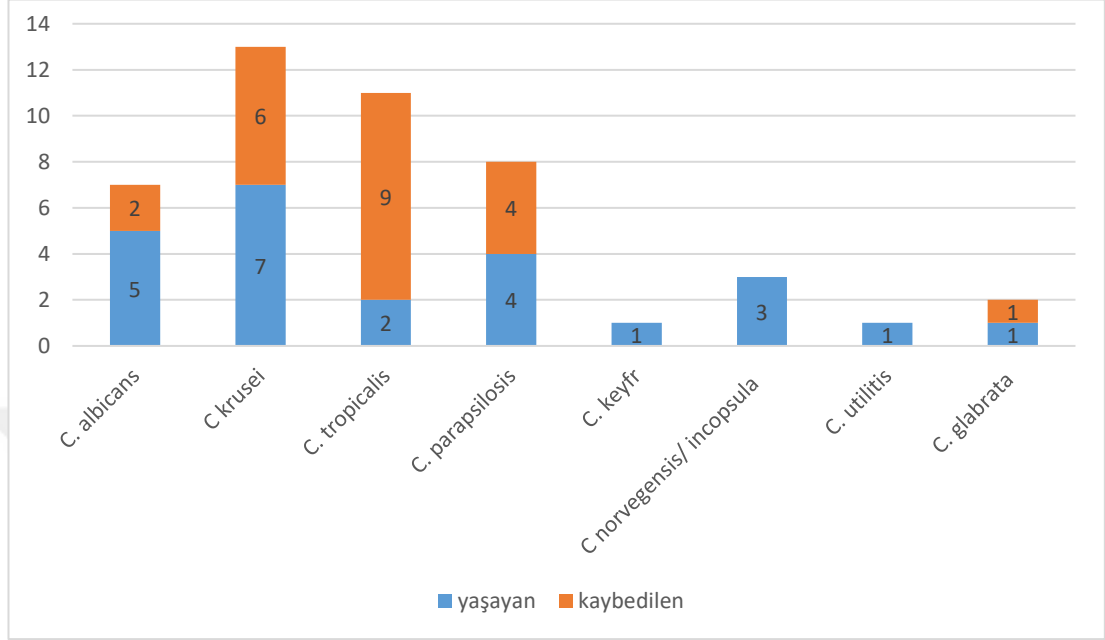
S: Duyarlı, WT: Wild type, SDD: Doza bağlı duyarlı, I: Orta duyarlı, R: dirençli, non-WT: Wild type olmayan, Flu: Flukonazol, AmB: Amfoterisin B, Vor: Vorikonazol, Itr: itrakonazol, Pos: Posakonazol, Ani: Anidulafungin

## 7. Prognoz

Kandidemi gelişen hastaların 25'i (%55) ilk 30 gün içinde kaybedildi. Kandidemi olgularında kaba mortalite %55 (25/45); mortalite *C. albicans*'da 28,6 (2/7) iken; *C. albicans* dışı türlerde ise %60,5 (23/38) olarak bulundu. İki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

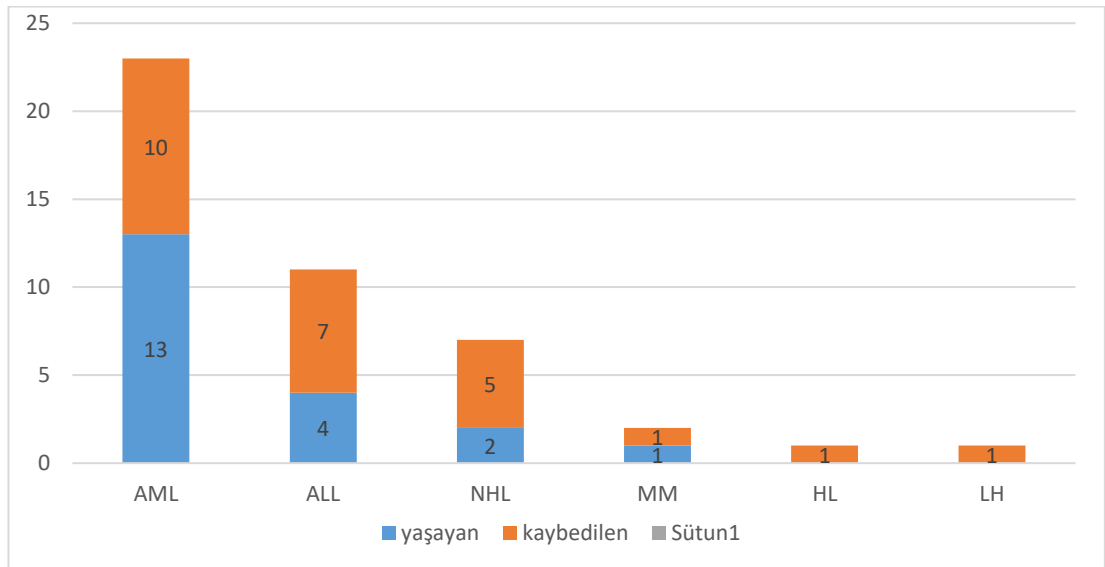
*Candida* türlerine göre mortalite oranları *C. albicans*'da 2/7 (%28); *C. krusei*'de 6/13 (%38); *C. parapsilosis*'de 4/8 (%50); *C. tropicalis*'de 9/11 (%72);

*C. kefyr* ve *C. utilis*'te 0/1 (%0) ve *C. norvegensis/incopsula*'da 3/3 ve *C. glabrata*'da 1/1 (%100) olarak saptandı (Şekil 8).



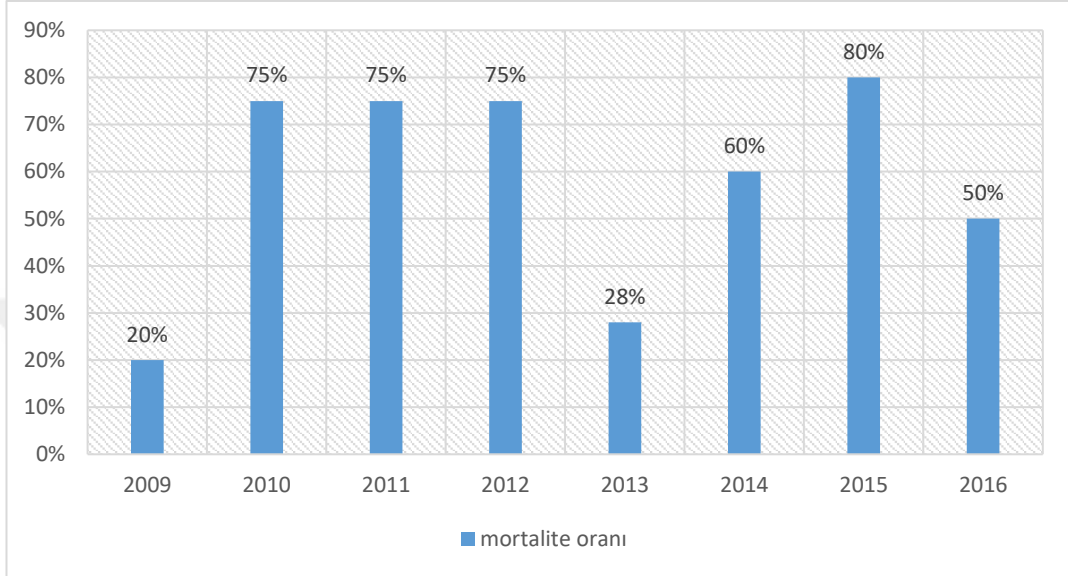
**Şekil 8:** *Candida* türlerine göre mortalite oranları

Hastaların altta yatan hastalıklarına göre mortalite oranları şöyle idi. AML'de 10/23 (%43); ALL'de 7/11 (%63); NHL'de 5/7 (%0); MM'da 1/2 (%50) HL'da 1/1 (%100); LH'da 1/1 (%100) Şekil 9'da altta yatan hastalıklara göre mortalite oranları görülmektedir.



**Şekil 9:** Altta yatan hastalıklara göre mortalite

Yıllara göre mortalite oranlarına bakıldığında en yüksek mortalitenin 2015 yılında (%80), en düşük mortalitenin 2009 yılında (%20) olduğu, diğer yıllarda mortalite oranının %20 ile %80 arasında değiştiği görüldü. Şekil 10'da Yıllara göre mortalite oranları görülmektedir.



**Şekil 10:** Yıllara göre mortalite oranları

Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, kaybedilen grupta hipoalbuminemi istatistiksel olarak daha sık görüldü ( $p=0,021$ ). Diğer risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 11'de yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvarı görülmektedir.

**Tablo 11:** Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

	<b>Yaşayan (n=20)</b>	<b>Kaybedilen (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş<sup>c</sup></b>	44,25 ± 13,13	49,44±15,11	0,232
<b>Yaş, (65&lt;ya üstü)<sup>b</sup></b>	1 (%5)	3 (%12)	0,617
<b>Cinsiyet (erkek)<sup>b</sup></b>	13 (%65)	14 (%56)	0,759
<b>Hemoglobin, (g/dl)<sup>c</sup></b>	8,98±1,45	9,16±1,15	0,655
<b>Anemi varlığı<sup>b</sup></b>	16 (%80)	20 (%80)	1,000
<b>Beyaz küre, (/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	485(10-9230)	80(10-16400)	0,064
<b>Mutlak nötrofil sayısı, (/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	40 (0-7300)	20 (0-13000)	0,235
<b>Nötropeni varlığı (&lt;500/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	13 (%65)	19 (%76)	0,633
<b>Derin Nötropeni varlığı (&lt;100/mm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	11 (%55)	17 (%68)	0,559
<b>Trombosit sayısı, (/mm<sup>3</sup>)<sup>a</sup></b>	23850 (6000- 207000)	34700 (4700- 235000)	0,479
<b>Trombositopeni varlığı</b>	17 (%85)	22 (%88)	1,000
<b>Albümin<sup>c</sup></b>	2,97±0,76	2,75±0,54	0,272
<b>Hipoalbuminemi<sup>b</sup></b>	10/17 (%58,8)	22/24 (%91,7)	<b>0,021</b>

a ortanca (minimum-maksimum); b n (%); c ort±Stand Sap.

(Çalışmaya dahil edilen hastalardan birinde lökosit sayısı altta yatan hastalığı nedeniyle yüksek ölçüldüğü düşünülerek hesaplamaya dahil edilmedi.)

Kaybedilen ve yaşayan hastalarda risk faktörleri karşılaştırıldığında, septik şoka giren hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü dikkati çekti (p= <0,001).

Tedavide ardışık tedavi alma şansı olan hastalarda mortalitenin istatistiksel olarak daha az olduğu saptandı (p=0,049). Antifungal direnci saptanan hastalarla saptanmayan hastalardaki mortalite oranı karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı Tablo 12’de görülmektedir.

**Tablo 12:** Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörleri	Yaşayan (n=20)	Kaybedilen (n=25)	p değeri
Santral kateter öyküsü <sup>a</sup>	11 (%55)	11 (%44)	0,665
Septik şok <sup>b</sup>	0 (%0)	23 (%92)	<b>&lt;0,001</b>
Kemoterapi öyküsü <sup>b</sup>	17 (%85)	18 (%72)	0,473
Akut lösemi olma <sup>b</sup>	17 (%85)	17 (%68)	0,297
Aktif Hastalık varlığı <sup>b</sup>	13 (%65)	24 (%96)	<b>0,015</b>
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü <sup>b</sup>	2 (%10)	6 (%24)	0,269
Steroid kullanım öyküsü <sup>b</sup>	12 (%60)	12 (%48)	0,616
Kullanılan antibiyotik sayısı <sup>a</sup>	5(1-7)	5(2-7)	0,758
Diğer vücut sıvılarında üreme <sup>b</sup>	4 (%20)	8 (%32)	0,572
Yoğun bakımda yatış öyküsü <sup>b</sup>	0 (%0)	0 (%0)	-
Önceden yatış öyküsü <sup>b</sup>	5 (%25)	5 (%20)	0,731
Üreme öncesi yatış süresi <sup>a</sup>	21(1-68)	18(4-76)	0,149
Mekanik ventilasyon öyküsü <sup>b</sup>	0 (%0)	2 (%8)	0,495
Operasyon öyküsü <sup>b</sup>	2 (%10)	1 (%4)	0,577
Malnütrisyon <sup>b</sup>	6 (%30)	12 (%48)	0,358
TPN öyküsü <sup>b</sup>	4 (%20)	9 (%36)	0,398
DM varlığı <sup>b</sup>	0 (%0)	3 (%12)	0,242
Renal yetmezlik öyküsü <sup>b</sup>	1 (%5)	5 (%20)	0,205
Diyaliz varlığı <sup>b</sup>	0 (%0)	1 (%4)	1,000
Öncesinde antifungal maruziyeti <sup>b</sup>	16 (%80)	23 (%92)	0,383
7 gün içinde nötropeniden çıkma <sup>b</sup>	3/13 (%23,1)	1/6 (%16,7)	1,000
Monoterapi <sup>b</sup>	6 (%30)	16 (%64)	<b>0,049</b>
Ardışık terapi <sup>b</sup>	14 (%70,0)	9 (%36)	<b>0,049</b>
Antifungal direnci <sup>b x</sup>	1 /11(%0,9)	1/15 (%0,6)	1,000

a ortanca (minimum-maksimum); b n (%) x (antifungal direnci çalşılan hastalardaki oran)

Çalışmaya alınan hastaların 22'sinde santral venöz kateter bulunmaktaydı. Kateter çekilmesinin mortalitte üzerine olan etkisi

incelendiğinde kateteri çekilen grupta mortalitenin oransal olarak daha az olduğu (%33/%50) ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tablo 13’de tedavi uygulamaları ve mortalite arasındaki ilişki görülmektedir.

**Tablo 13:** Kandidemili hastalarda tedavi uygulamaları ve mortalite

	Hasta sayısı	Mortalite	p
<b>Kateter çekilmesi+ antifungal alma</b>	12	4	0,453
<b>Kateter çekilmeden +antifungal alma</b>	10	5	

## 8. Hastane geneli ile karşılaştırma

Hastanemizde Kazak ve ark. (89) tarafından yapılan, hastane genelinde 1996-2012 yılları arasındaki 17 yılı kapsayan yatırılarak izlenen 583 079 hastanın ele alındığı çalışmada toplam izole edilen suşlar arasında *C. albicans* 313 (%45,8), *C. parapsilosis* 161 (%23,6), *C. tropicalis* 68 (%10), *C. krusei* 23 (%3,4), *C. glabrata* 23 (%3,4) *C. kefyr* 23 (%3,4) ve diğer *Candida* türleri 46 (%6,7) hastada saptanmıştı.

Bu bulgular hematoloji kliniği ile karşılaştırıldığında bazı anlamlı farklılıklar olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Türler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında *C. krusei* ve *C. tropicalis* türü *Candidalar*ın hematolojik malignite grubunda daha fazla görüldüğü ( $p=0,001$ ) saptandı. *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türü *Candidalar*ın iki grup arasındaki dağılımında belirgin farklılık gözlenmedi. Hastane genelinde ve hematolojik maligniteli hastalardaki *Candida* tür dağılımı Tablo 14’de görülmektedir.

**Tablo 14:** Hastane genelinde erişkin kandidemi hastaların hematolojik maligniteli kandidemili hastalar ile karşılaştırılması

	<b>Hastane geneli candidalar (erişkinler) (683)</b>	<b>Hematoloji (45)</b>	<b>p</b>	<b>İkili karşılaştı- malar p</b>
<b><i>C. albicans</i> (1)</b>	313 (%45,8)	7 (%15,5)	<b>&lt;0,001</b>	1-2 0,202 <b>1-3 &lt;0,001</b> <b>1-4 &lt;0,001</b>
<b><i>C. parapsilosis</i> (2)</b>	161 (%23,6)	8 (%17,7)		1-5 1,000 1-6 0,443
<b><i>C. tropicalis</i> (3)</b>	68 (%10)	11 (%24,4)		<b>2-3 0,019</b> <b>2-4 &lt;0,001</b>
<b><i>C. krusei</i> (4)</b>	23 (%3,4)	13 (%28,8)		2-5 0,688 2-6 1,000 <b>3-4 0,014</b>
<b><i>C. glabrata</i> (5)</b>	49 (%7,2)	1 (%2,22)		<b>3-5 0,028</b> 3-6 0,286
<b><i>C. kefyr</i> (6)</b>	23 (%3,4)	1 (%2,22)		<b>4-5 &lt;0,001</b> 4-6 0,011 <b>4-7 0,003</b>
				5-6 0,546

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnvazif kandidozun yaygın formu olan kandidemi, sağlık bakımı alanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. ABD’de 18 merkezin kayıtlı olduğu NNIS veri tabanından edinilen bilgilere göre *Candida* kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenler arasında dördüncü, nazokomial kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (29,90,91). Avrupa ve Kuzey Amerika sürveyans programı verileri de bu bulguyu desteklemektedir (8). Mantarlara bağlı gelişen sepsis son 20 yılda %207 artış göstermiştir (92).

Kandidemi klinik olarak sıklıkla ateş ve sepsisin diğer bulguları ile kendini gösterir. Ateş genellikle ilk ve tek bulgudur (93,94). Yeni antifungal ajanların devreye girmesine rağmen kaba ve atfedilebilir mortalite oranları, kandidemisi olan hematolojik hastalarda eski çalışmalarda bildirilenlere benzer şekilde ısrarla yüksek kalmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda kandidemiye bağlı genel mortalite %5 ile 71 arasında değişmekle birlikte çoğunlukla %30-40 arasında gözlenmiştir (7). Ayrıca kandideminin hastanede yatış süresini ortalama 3,5-30 gün uzattığı ve 6.214-92.226 dolar ek maliyete yol açtığı saptanmıştır (29).

Türlerin antifungal duyarlılıkları, coğrafyalar arası ve merkezden merkeze değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle merkezlerin, *Candida türlerine* bağlı mortalite hızlarını düşürmek için belli zaman aralıklarında kendi verilerini oluşturması ve sürveyans çalışmalarını sürdürmesi gerekmektedir. Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği’nde izlenen erişkin hastalarda kandidemi sıklığının belirlenmesi, risk faktörlerinin ve mortaliteye etki edenlerinin ortaya konması, *Candida* tür dağılımının ve antifungallere dirençli *Candida* türlerinin saptanması ve bu bilgilerin antifungal tercihinde yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu 5. dekat ve üzerindeki yaş grubundandı. Cinsiyet dağılımı erkekler lehineydi (E/K:1,5). Bu demografik özellikler literatür ile benzerlik gösteriyordu (34,94).



Literatürde indisans hesaplamaları iki şekilde yapıldığı görüldü. Kandidemi saptanan hematolojik maligniteli olgu sayısının aynı merkezde belirlenen süre içinde yatan hematolojik maligniteli tüm hastalara oranı veya Kandidemi saptanan hematolojik maligniteli olgu sayısının hematolojik maligniteli tüm hastaların yatış gününe oranı (78,95-104).

Hematolojik malignite hastalarında kandidemi prevalansı %1,6 ile %22,9 arasında değişmektedir (95-98).

Livio Pagano ve ark.'nın (78) yaptığı, 18 merkezden 11,802 hematolojik maligniteli hastanın dahil edildiği SEIFEM-2004 çalışmasında 175 kandidemi vakası saptanmış, indisans %1,5 olarak saptanmıştır.

Hindistan'dan bildirilen Al-anazi ve ark.'nın (99) yaptığı hematolojik malignitelerin incelendiği 3. basamakta yapılan 150 hastayı kapsayan bir çalışmada kandidemi indisansı akut lösemi ile takipli hastalarda %10,45 olarak saptanmıştır.

Yunanistan'dan bildirilen, kohort olarak dizayne edilmiş, prospektif, çok merkezli bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi indisansı 1,4/1000 olarak tespit edilmiştir. Bu oran diğer merkezlere kıyasla oldukça düşüktür (100).

Specchia G ve ark.'nın (105) yaptığı, sadece akut lösemilerin ele alındığı bir çalışmada indisans %4,9 olarak saptanmıştır.

Pfaller (101) ve Maertens'in (102) fungal patojen epidemiyolojisini irdelediği çalışmalarında, hematoloji hastalarında giderek artan kandidemi sıklığına dikkat çekilmekte ve sıklığı %20 arasında belirtilmektedir.

Diğer bir çalışma Sipsas ve ark. (103) tarafından 2001-2007 döneminde kanser hastalarında invazif fungal hastalık ile ilgili önemli epidemiyolojik verilerin elde edilmesi amacıyla Texas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi'nde (MDACC) yapılmış; hematolojik maligniteli ve hematopoetik kök hücre alıcılarında kandidemi vakaları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın önemi, aynı zamanda, ekinokandinler ve vorikonazol gibi yeni antifungallerin o dönemde kullanılmaya başlanmasıyla ilgilidir. Yüz yetmiş üç kandidemi atağının incelendiği bu çalışmada, 100.000 hasta yatış günü başına

kandidemi insidansının 2001'de 13,9'dan 2004'te 23,2'ye yükseldiği, çalışmanın son 2 yılında (2006'da 19,2) hafif bir düşüş gözlemlendiği saptanmıştır.

Bu oranlar, çok-merkezli olarak yapılan Avrupa sürveyans araştırmalarının sonuçlarından (106,107) (100 000 hasta günü başına 2,6 – 7,3) ve ABD merkezli sürveyans çalışmalarında bildirilen oranlardan (100.000 hasta günü başına 15) daha yüksektir (104).

Çalışmamızda indisans literatüre benzer şekilde %1,8 olarak bulunmuştur. Akut lösemi grubunda indisans %2,3 olarak saptanmıştır. Olgularımızın, 2009-2016 arasında kliniğimizde yatan tüm hematolojik maligniteli kandidemili olguların yatış gününe oranı ise diğer merkezlere kıyasla yüksek olduğu görüldü (57,4 /100,000 hematolojik maligniteli hasta yatış günü) (103).

Çalışmamızdaki indisans ile ilgili bulgular literatür ile uyumludur. Yatan hastaların tıbbi durumu, aktif maligniteli hasta oranının yüksek, destek amaçlı yatırılan hastaların oranının az olmasının bu oranı yükseltmiş olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte; merkezimizde otopsi yapılamaması, tanı kriteri olarak kullandığımız bactec kültür pozitifliğinin duyarlılığının düşük olması kandidemi indisansının olduğundan düşük hesaplanmasına neden olabileceği de göz ardı edilemez.

Çalışmamızda 2009 yılından sonra kandidemi indisansında belirgin düşüş olduğu görüldü. Hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin o dönemde yapmış olduğu çalışmalar ve denetlemelerin bu düşüşte etkili olduğunu düşünmekteyiz. Enfeksiyon kontrol komitesinin bu katkısı, Kazak ve ark'nın (90) hastane genelinde kandidemili olguları ele alan çalışmasında da vurgulanmıştır.

Artan tanı ve tedavi amaçlı invazif girişimler, gelişen cerrahi teknikler, bağışıklığı baskılanan hasta sayılarının artışına paralel olarak hastane kökenli enfeksiyon sorununun arttığı bilinen bir gerçektir. İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu hastane enfeksiyonu ilişkilidir. Bilinen potansiyel risk faktörleri yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, TPN kullanımı, immun sistemi baskılayan tedaviler (malignite tedavisi ve diğer immunsupresif tedaviler), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yanında

santral venöz kateter varlığı ve altta yatan hastalığa bağlı immunsupresyondur (108).

İspanya'da Puig-Asensio ve ark. (109) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada hematolojik maligniteli kandidemili hastaların 42'sinde (%97,7) antibiyotik kullanımı; 37'sinde (%86) santral venöz kateter; 20'sinde (46,5) öncesinde antifungal maruziyeti; 15'inde (%37,2) TPN kullanımı; 10'unda (%23) kemoterapi öyküsü; 8'inde (%19) nötropeni; 5'inde (%12) mukozit bulunduğu saptanmıştır.

*Candida* türlerinin invazyonunda, sağlam deri en etkili bariyerdir. Cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar. Antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal kanaldaki bakteriyel mikro florayı elimine ederek mantarların seçilip çoğalmasına ve sonuçta, hastanede yatan hastada invazif hastalığın oluşumuna yol açarlar. Walsh ve ark.'nın (110) yaptığı otopsi çalışmasında kandidemisi olan akut lösemili hastaların otopsilerinde hemen hemen tüm hastalarda gastrointestinal kanalda yaygın tutulum ve submukozal invazyon saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen Yılmaz ve ark.'nın (56) yaptığı hematolojik maligniteli hastaların ele alındığı bir çalışmada olguların %50'sinin kortikosteroid tedavisi gördüğü; %37'sinde santral venöz kateter varlığı; %27,6'sında total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı saptanmıştır. Mark J. Dinubile ve ark.'nın (111) tarafından yapılan hematolojik maligniteli hastaların dahil edildiği çalışmada hastaların büyük bir çoğunluğunda (%77,8) nötrofil düzeyinin  $<500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalar ile de desteklenen risk faktörlerinin hastalarımızdaki sıklığına bakıldığında; kandidemi gelişen tüm hastalar bilinen potansiyel risk faktörlerinden en az birine sahipti. Antibiyotik kullanımı, kemoterapi öyküsü ve nötropeni en önde gelen risk faktörleri idi.

Hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropi ataklarının araştırıldığı bir çalışmada ortanca nötropeni süresi 10 gün olarak saptanmıştır (99) Çalışmamızda ortanca nötropeni süresi 18 gün idi.

Altta yatan hastalık ele alındığında Hindistan'da yapılan bir çalışmada en riskli grubun ALL olduğu tespit edilmiştir (94). Yine Hindistan'dan bildirilen

Al-anazi ve ark.'nın (99) yaptığı hematolojik malignitelerin incelendiği 3. basamakta yapılan 150 hastayı kapsayan bir çalışmada kandidemi saptanan hastalar arasında en riskli grup ALL olarak tespit edilmiş multipl miyelom ve Hodgkin Lenfoma kandidemi riski en düşük hasta grupları olarak saptanmıştır.

Pagono ve ark. (78) tarafından İtalya'da yapılan SEIFEM 2004 çalışmasında farklı hematolojik malignite tiplerine sahip hastalardan en büyük grubu AML hastaları oluşturmaktadır. Çalışmamızda altta yatan hastalık dağılımı benzer özellikler göstermekteydi. En geniş grup AML, en riskli hastalık ALL olarak belirlenmiştir.

Dünya genelinde genel popülasyonda yapılan çalışmalarda da invazif *Candida* enfeksiyonlarında ilk sırayı halen *C. albicans* almaktadır (112). Pfaller ve ark.'nın (101)32 ülkede yaptıkları çalışmada *C. albicans* %55,9, *C. glabrata* %16,2, *C. parapsilosis* %13,1, *C. tropicalis* %9,6, *C. krusei* %2,5, *C. lusitaniae* %1,1, *C. guilliermondii* %0,8 saptanmıştır.

*C. albicans/C. albicans* dışı oranı çeşitli çalışmalarda %50-70 olarak belirlenmiştir. Ancak son yıllarda bu oranın yaşa ve coğrafik özelliklere göre *C. albicans* dışı *Candida* türleri lehine değiştiği saptanmıştır (112 113) *C. albicans* dışı *Candidalar*, diğer *Candida* türleri arasında 1990 yılı öncesinde sadece %10-40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35-63'e ulaşmıştır (114,115).

İnvazif kandidozda *Candida* tür dağılımı, altta yatan hastalığa, risk faktörlerine ve çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak değişmektedir. Literatürde bu oranlar farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir.

Kandidemi hususunda yapılan en geniş çaplı araştırmalardan olan PATH çalışmasında 455 hematolojik maligniteli hastanın tür dağılımı, *C. albicans* %21,9, *C. glabrata* %25,4, *C. krusei* %16 *C. tropicalis* %15,3, *C. parapsilosis* %12,3 diğer türler %9,1 olarak saptanmıştır (34).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada; hematolojik maligniteli nötropenik hasta örneklerinin %23,2'sinden *C. albicans*, %76,8'inden *C. albicans* dışı *Candida* izole edilmiş; *C. albicans* dışı *Candidaların* dağılımı da %38,4 *C. krusei*, %29,7 *C. glabrata*, %3,6 *C. kefyr*, %3,6 *C. tropicalis* ve %1,5 *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur (116).

İspanya'dan bildirilen hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada *C. albicans* dışı türlerin daha baskın olduğu (*C. albicans* %28,9; *C. albicans* dışı %71,1); *C. tropicalis* 22,2 ve *C. parapsilosis* 13,3 ile en yaygın *C. albicans* dışı türler olduğu tespit edilmiştir (109).

Ülkemizden bildirilen ve hematolojik maligniteli olguları kapsayan çalışmada da benzer şekilde *C. albicans* dışı tür hakimiyetinde olduğu saptanmıştır (%85,9). Tür dağılımı %43,9 *C. tropicalis*; %14 *C. albicans*, %14 *C. kefyr*, %12,3 *C. krusei*, %5,3 *C. parapsilosis*, %10 diğer türler şeklinde saptanmıştır (56).

ABD'de bir 3. basamak hastanede yapılan ve hematolojik maligniteli hastaların ele alındığı çalışmada *C. albicans* %26,7 saptanırken, en sık tür *C. tropicalis* (%48,9) olarak saptanmıştır (94).

Ülkemizde bir üçüncü basamak hastanede yapılan tek merkezli ve 381 kandidemi olgusunun ele alındığı epidemiyolojik çalışmada, genel popülasyonda *C. albicans* %58,3, *C. parapsilosis* %15,2 ve *C. tropicalis* %13,4 saptanırken hematolojik maligniteli hasta grubunda *C. albicans* %10,4 *C. tropicalis* %39,2 ve *C. parapsilosis* %19 oranında bulunmuş, *C. tropicalis*'in hematolojik maligniteli olgularda anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (117).

Taiwan'da yapılan ve 10 yıllık süreyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalardaki en yaygın türün *C. tropicalis* (%45,9) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık alt tipler *C. albicans* (%31,5), *C. parapsilosis* (%11,7), *C. glabrata* (%7,2) and *C. krusei* (%3,6) olarak saptanmıştır (118). Dahası, bulgularımıza benzer şekilde, Avrupa, Hindistan ve Singapur'daki diğer araştırmalarda da hematolojik maligniteli hastalarda *C. tropicalis*'in en yaygın *Candida* türü olduğu bildirilmiştir (97,107, 119,120).

Hematolojik ve solid tümörlü hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada solid tümörlü hastalardan izole edilen *Candidalar*ın %70'i *C. albicans* iken hematolojik malignitesi olanlarda *C. albicans* dışı *Candidalar*ın daha sık (%64) etken olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada *C. albicans* dışı izolasyonundaki artış hematolojik malignitelilerde akut lösemiler ve antifungal profilaksi uygulaması ile ilişkili bulunmuştur. Söz konusu artışın flukonazolün profilaktik kullanımına

bağlı olduğu düşünülmüş, uzun süreli ampirik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının, uzun yatış süresinin, artmış invazif girişim sayısının *C. albicans* dışı *Candida* oranının yüksek olmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (121). Çalışmalarda genel görüş olarak *C. tropicalis*'ın hematolojik malignitelerde yaygın bir izolat olduğu ve *C. albicans*'ın solid organ tümörlü hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (97).

Yapılan birçok çalışma göz önüne alındığında; *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans*'dan daha sık saptandığı, *C. albicans* dışı türler içerisinde ise *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'nin öne çıktığı görülmektedir (34,56,94,97,107,109,116 -121).

Çalışmamız tür dağılımı açısından literatür ile uyum içerisinde (99). Çalışmamızda genel olarak *C. albicans* dışı türü *Candidalar* daha sık izole edildi (%84,4). *C. albicans* dışı türler arasında *C. krusei* (%28,8), *C. tropicalis* (%24,4), ve *C. parapsilosis* (%17,7) çoğunluğu oluşturmuştur.

Hastane geneli ile karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans* dışı türlerin *C. albicans*'a göre istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı. Kliniğimizde yüksek riskli hematolojik maligniteli hasta grubunu oluşturan AML veya myelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalarda posakonazol; AML konsolidasyon ve ALL kemoterapinin indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında flukonazolün (1 x 400 mg) kullanılmaktadır. Hastalarda kullanılan azol profilaksisinin bu durumda etkin olabileceği düşünüldü ( $p < 0,001$ ). Alt grup analizlerinde de azol maruziyeti olan grupta *C. krusei* sayısında anlamlı artış görülmesi bu görüşümüzü desteklemektedir. *C. krusei*'deki bu yüksek oran flukonazole doğal dirençli olan bu türün profilaktik ilaç başlarken göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Hastalarımızda en sık ikinci *C. albicans* dışı etken *C. tropicalis* idi (%24). Çalışmalarda *C. tropicalis*'ın en sık etken olarak saptanması, hematolojik malignitelerde kandidemi epidemiyolojisine özgü eşsiz bir mikolojik özelliğin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim serimiz bu açıdan literatür ile uyumludur. Hastane genelinde görülen kandidemili olgular ile hematolojik maligniteli kandidemili olgularda görülen *C. tropicalis* oranları

karşılaştırıldığında, hematolojik maligniteli kandidemili olgularda *C. tropicalis*'in istatistiksel olarak daha sık olduğu saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

ABD-Teksaş'tan Wang ve ark.'nın (122) sadece akut lösemileri dahil ettikleri bir çalışmada 65 hastada tespit edilen 67 kandidemi atağında hemen hemen tüm izolatlar (%99) *C. albicans* dışı *Candida* türleriydi. *C. albicans* dışı grupta çoğunlukla *C. parapsilosis* (%32), *C. tropicalis* (%23) ve *C. glabrata* (%20) hakimdi.

ABD'den bildirilen ve 2001-2007 yılları arasında hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada diğer çalışmalarla benzer olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada en sık *C. parapsilosis* ve *C. albicans* %24, *C. tropicalis* %21 olmak üzere *C. albicans* dışı %75, *miksed Candida* %2 olarak saptanmıştır (103).

Ülkemizden Şahin ve ark. da (114) hematolojik maligniteli olgularda kandidemi etkeni olarak benzer şekilde *C. albicans* dışı hakimiyeti bildirdiler. Bu çalışmada en yüksek oran %43 ile *C. parapsilosis*'e ait idi.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde *C. parapsilosis* (%17) oranı saptadık. *C. parapsilosis*'in yapısal özelliği olarak intravasküler araçlara ve protezlere afinite göstermesi, santral venöz kateterlerin son yıllarda kullanımının gittikçe artması, TPN kullanımının artması, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık hizmeti veren personelin elleriyle taşınması, mikroorganizmanın insidansının tüm dünyada artmasında etken olarak düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda artan kaspofungin kullanımı ile *C. parapsilosis* ilişkisi saptanmış, kateter ilişkili kandidemi epizotlarında en sık etkenin *C. parapsilosis* olmasının nedeni olarak biyofilm yapımı ve katetere adheransının fazla olması düşünülmüştür (103).

Çalışmamızda santral venöz kateter ile birlikteliğin en yüksek oranda *C. parapsilosis*'de olmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

*C. parapsilosis* kandidemisinin yüksek oranda olması özensiz santral venöz kateter yerleştirilmesi ve kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilmektedir (35).

Hastane genelinde görülen kandidemili olgular ile hematolojik maligniteli kandidemili olgularda görülen *C. parapsilosis* oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0,001$ ). Her iki grupta da söz konusu olan yüksek *C. parapsilosis* insidansı hastalar için tehdit oluşturmaktadır. Hastane genelinde de *C. parapsilosis* kandidemisi bir sorun olarak bilinmektedir. Bu durum; hastanemizde enfeksiyon kontrol basamaklarının ve kateter bakımının önemine dikkat çekmektedir. Bu nedenle *C. parapsilosis* kandidemilerin önlenmesi için ampirik antifungal ajan kullanım stratejilerinden önce kateter bakımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin ön planda düşünülmesi ve uygulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda demografik ve laboratuvar bulguları ve risk faktörleri ile *Candida* türleri (*C. albicans* ve *C. albicans* dışı türler olarak) arasındaki ilişki araştırıldı. *C. albicans* ve *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin laboratuvar bulguları ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yılmaz ve ark.'nın (56) tek merkezli retrospektif çalışmasında *C. albicans* dışı *Candida* türlerine bağlı kandideminin nötropenik hastalarda nötropenik olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Nötropeni dışındaki faktörlerin (diabetes mellitus, diyaliz, TPN, cerrahi, santral vasküler kateter varlığı, kortikosteroid kullanımı) belirleyici olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda monosit sayısı dışında nötropeni dahil diğer risk faktörlerinin tür dağılımında anlamlı değişikliğe yol açmadığı görüldü. Monosit sayısının *C. albicans* dışı gruptaki anlamlı yüksekliği, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığından kaynaklı, rastlantısal bir bulgu olabilir. En azından bu verinin başka çalışmalarla doğrulanması gerekir.

Hachem ve ark.'nın (36) yaptığı çalışma, artmış kaspofungin kullanımı ile *C. parapsilosis* kandidemi insidansı arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda üreme öncesi kaspofungin maruziyeti sadece bir hastada saptanmıştır. Bu hastanın kültüründen *C. parapsilosis* izole edilmiştir. Ancak bu sayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Monica A. Slavin ve ark.'nın (123) yaptığı hematolojik ve solid organ malignitesi olan hastaların ele alındığı bir çalışmada, hematolojik maligniteli



grupta önceden antifungal tedavi alımı ile tür dağılımı (*C. albicans* – *C. albicans* dışı kandidemi) arasında ilişki saptanmıştır. Bu sonuç Al-Anazi ve ark.'nın (99) çalışmasıyla da desteklenmiştir. Çalışmamızda önceden antifungal ajan alımı ile *C. albicans* dışı kandidemi arasında ilişki saptanmadı.

Tamamına yakını hematolojik maligniteli hastalardan oluşan 27 hastayı kapsayan Al-Anazi ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral ven kateter varlığı, nötropeni, sitotoksik kemoterapi kullanımı, eş zamanlı bakteriyemi ve steroid tedavisi kandidemi için öne çıkan predispozan faktörler olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada altta yatan hastalığın aktif olması ile *C. albicans* dışı tür arasında ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda altta yatan hastalığın aktif olması ile *C. albicans* dışı tür arasında ilişki saptanmamıştır.

*C. kefyr*, kandidozun seyrek rastlanan bir sebebidir ve genellikle sistemik hastalıktan farklı, yüzeysel kutanoz klinik tabloyla ilişkilidir (124). Hematolojik kanseri olan hastalarda, hematoloji bölümleri dışında yatan hastalara kıyasla *C. kefyr* enfeksiyonlarının iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (125). Türkiye'de febril nötropenili hastalarla yapılan iki yıllık bir çalışmada, *C. kefyr* sadece bir hastanın kanında izole edilmiştir (114). Türkiye'den bildirilen başka bir raporda, tüm *Candida* enfeksiyonlarının %3,6'sında izole edilmiştir (116). Litaratürle uyumlu olarak *C. kefyr* serimizde sadece bir hastadan (%2) izole edildi.

Özellikle süt olmak üzere, genellikle süt ürünleri içinde bulunduğu, nötropenik hastalarda *C. kefyr* kan dolaşımı enfeksiyonları beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olabilir (126). Bu mayanın ekolojisi tam olarak anlaşılacakla birlikte süt ürünlerini de içeren, çeşitli yaşam alanlarında geliştiği düşünülmektedir, yaz mevsiminde sıklığı arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da *C. kefyr* üremesinin haziran ayında geliştiği görülmüştür (127).

Slavin ve ark.'nın (123) çalışmasında flukonazol profilaksisine maruz kalanlarda *C. albicans* dışı lehine artış görülmüş, ancak bu etkinin altı günden sonra anlamlı hale geldiği gösterilmiştir. Pagano ve ark.'nın (78) çalışması da bu bulguyu desteklemektedir. Lortholary ve ark.'nın (128) 2441 hastada yaptığı

prospektif çalışmada önceden flukonazol alanlarda *C. albicans*'ın azaldığı; *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin arttığı saptanmıştır.

Azollerin uzun süreli profilakside kullanıldığı kliniklerde *C. albicans* dışı tür enfeksiyonlarında artış olduğu genel kabul gören görüştür. Ancak bunun tersini savunan yayınlar da mevcuttur (31.129,130).

Çalışmamızda *C. albicans* dışı grupta 27/38 (%71,1), *C. albicans* grubunda 2/7 (%28,6) oranında üreme öncesi azol maruziyeti mevcuttu. Azol maruziyeti dağılımı *C. albicans* dışı lehine etkilemiş görünmesine karşın, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak *Candida* alt grupları nadir olan *Candida* türleri (*C. inconspicua/norvegensis*, *C. utilis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr*) dahil edilmeden incelendiğinde azol maruziyetinin *C. krusei*'de anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0,048$ ).

Çalışmamızda antifungal dirençli suş sayısı oldukça az olduğu görüldü. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda flukanazol direnci saptanmıştı. Antifungal direnç saptanan suşların tüm kandidemilere oranının (2/26; %7) oldukça düşük olması sebebiyle flukanazol profilaksi de ve ampirik tedavide halen seçkin bir tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir.

Kandidemiye bağlı mortalite çeşitli faktörlere bağlı değişkenlik göstermektedir. Mortalite yaş ve *Candida* türü ile korelasyon gösterir. Erişkinlerde yaşın mortalite üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (131,132). Gamaletseu ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada 50 yaş üstünde mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ile mortalite arasında ilişkili saptanmadı.

Kandidemi konusunda yapılmış en geniş çaplı araştırmalardan olan 11,802 hasta üzerinde yapılan SEIFEM-2004 çalışmasında hematolojik maligniteli 175 hasta incelenmiş, atfedilebilir mortalite %33 saptanmıştır. Aynı çalışmada mortalitenin altta yatan hastalığa bağlı değiştiği gösterilmiştir. Mortalitenin non-Hodgkin lenfomada %19'dan akut lenfoid lösemide %36'ya kadar arttığı saptanmıştır (78).

Yunanistan'dan bildirilen Gamaletsou ve ark.'nın (100) yaptığı prospektif, çok merkezli bir çalışmada hematolojik malignitede kandidemili vakalarda mortalite %45 bulunmuş; santral venöz kateter ve

hipogamaglobinemi mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Slavin ve ark'nın (123) Avustralya'da 3 yıllık bir süre boyunca (2001-2004) yaptığı çalışmada bir aylık mortalite %40 olarak bulunmuş; triazole maruziyet, yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal sistem cerrahisi, flukonazol dirençli kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Flukonazole dirençli izolatlar artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda genel mortalite oranı %55 idi. Bu oran literatürden biraz yükseklik göstermektedir. Çalışmamıza alınan hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan hastalığın kontrol altında olmaması, ancak daha da önemlisi kemoterapi nedeniyle hücrel bağışıklığın baskılanması, destek tedavi amacıyla yatan hasta oranının az olması bu orana katkıda bulunmuş olabilir. Otuz beş hastaya kandidemi öncesi (%77,7) kemoterapi verilmişti. Otuz altı hastanın (%80) altta yatan hastalığı kontrol altında değildi. Altta yatan hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda mortalite istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,015$ ). Kandidemiye atfedilen mortalitenin bu nedenle yüksek çıkmış olabileceği düşünüldü.

Altta yatan hastalık oranlarına bakıldığında akut lösemi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda azol maruziyeti ile mortalite ilişkisine bakıldığında, azol maruziyeti olan grupta mortalite daha yüksek bulunmuş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Zhang ve ark.'nın (83) yaptığı çalışmada hipoproteineminin kandidemide mortaliteyi 2,39 kat artırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde hipoalbuminemi mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Akut lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada septik şoktaki hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (122).

Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler şunlardı: hipoalbuminemi, altta yatan malignitenin kontrol altında olmaması, septik şok, monoterapi alma. Kandidemi sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak kandidemiye atfedilmesi nedeniyle, aktif

malignitesi olan hastalarda mortaliteye altta yatan hastalıktan kaynaklanan sebeplerin de katkıda bulunduğu düşünöldü.

Kandidemide mortalite kandidemi etkenine bağlı değişkenlik göstermektedir (78, 100,103,132-135).

Ölkemizden bildirilen Yılmaz ve ark.'nın (56) yaptığı bir çalışmada *C. albicans* kaynaklı kandidemi hastalarında 12 haftalık mortalite oranı (%62,5), *C. albicans* dışı kandidemi hastalarından (%36,7) daha yüksek saptanmıştır. Sipsas ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmada, türe bağlı en yüksek bir aylık mortalite oranları *C. glabrata* 'ya aitti (%55). Onu *C. krusei* (%50) ve *C. albicans* (%40) takip etmekteydi.

*Candida* türleri arasında *C. parapsilosis*'in diğer *Candida* türlerine göre daha az mortal olduğu bilinmektedir (132,133). Kandidemiye bağlı mortalite oranı ile ilgili çeşitli çalışmalarda birbirine paralel sonuçlar elde edilmiştir. SEIFEM-2004 türe özgü atfedilebilir ölüm hızı, *C. parapsilosis*'in neden olduğu enfeksiyonlar için %6'dan, *C. tropicalis*' e bağlı olanlara göre %54'e kadar değiştiiği gösterilmiştir (78).

Brissaud ve ark.'nın (133) yoğun bakım hastalarında yaptığı bir çalışma *C. parapsilosis*'in selim seyirli olduğunu, *C. albicans*'dan daha az mortal seyrettiğini ortaya koymuştur (%27; %47). Horn ve ark.'nın (134) yaptığı bir çalışmada mortalite oranları *C. krusei* %52,9; *C. albicans* %35,6; *C. glabrata* %38,1; *C. tropicalis* %41,1; *C. parapsilosis* %23,7 olarak saptanmıştır. Gamaletsou ve ark.'nın (99) hematolojik maligniteli hastalarda yaptığı prospektif bir çalışmada *C. glabrata*'da bir aylık mortalite %100; *C. parapsilosis*'de ise %30 saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,008).

Literatürde *Candida* türleri ile mortalite arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dutta ve ark.'nın (135) çocuk yaş grubunda genel popölasyonda yaptığı bir çalışmada *Candida* suşları ile 30 günlük mortalitenin farklı olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamız literatürde ki çoğu çalışma ile paralellik göstermekteydi. Etkenin türüne göre mortalite oranları karşılaştırıldığında; mortalite *C. albicans*

için %28, *C. albicans* dışı *Candida* türleri için %60,5 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serimizde türe bağlı bir aylık mortalite oranları şu şekilde idi: *C. albicans* %28, *C. krusei* %38, *C. tropicalis* %72, *C. parapsilosis* %50, *C. kefyr* %0, *C. norvegensis/ incopsula* %100, *C. utilis* %0, *C. glabrata* %100. Ancak bu noktada hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle türe bağlı mortalite oranlarının güvenilirliğininin azaldığı göz ardı edilmemelidir.

Brezilya'da genel popülasyonda kandidemili 842 hasta üzerinde yapılan prospektif randomize çift kör klinik bir çalışmada kateter çekiminin mortaliteyi etkilediği ancak 24 ve 48 saatte çekmenin mortalite üzerine ek olumlu katkı sağlamadığı vurgulanmıştır (136).

Sipsas ve ark.'nın (103) çalışmasında santral venöz kateter ile ilişkili kandidemili hastalarda 3 gün içinde kateterin çıkartılmasının, erken mortalite oranlarını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır.

Kateter ilişkili kandidemi olgularımızın 12'sinden (%26) sorumlu bulundu. Çalışma hastalarının 22'sinde kateter bulunmaktaydı. Bu hastardan kateteri çekilen 12 hastadan 4'ü (%33,3), kateteri çekilmeyen 10 hastadan 5'i (%50) bir ay içinde yaşamını yitirmişti. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. Elde edilen sonuçlar uygun antifungal tedavi ile kateter çekilmesinin önemine dikkat çekiyor olsa da kandidemi bulunan nötropenik hematoloji hastalarında mutlak santral venöz kateter çıkarılması konusu tartışmalıdır.

Mortalitenin diğer belirleyicileri büyük oranda değiştirilemeyen faktörlerdir. Santral venöz kateterin çekilmesi, mortalitenin kolaylıkla modifiye edilebilen bir öngörücüsüdür.

IDSA klavuzu da tüm kandidemilerde kateterin çekilmesini önermektedir (2). *C. albicans*'dan başka türlere epidemiyolojik olarak kaymanın biyofilm oluşumunda artan bir eğilime neden olması mümkündür. Hematoloji hastalarında antifungal profilaksi yaygın olduğu için, kandidemi tedavisinde santral venöz kateter çekilmesinin kararı hasta bazında değerlendirilmelidir. Hematolojik maligniteli olguların çoğunluğunun nötropenik olması nedeniyle kandideminin santral venöz kateter yerine gastrointestinal

sistemden kaynaklanması olasıdır; dahası, önemli intravenöz erişim sorunları olan bu hasta grubunda santral venöz kateterlerin çıkarılması pratikte zor olabilir (137-140).

Uzamış nötropeni invazif fungal enfeksiyon açısından en bilinen risk faktörlerindedir (86,141-143). Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi nötrofil iyileşmesi, sağkalımın bağımsız bir öngördürücüsü kabul edilmektedir. Sipsas ve ark.'ı (103), nötropeniden bir hafta içinde çıkan hastalarda mortalitedeki düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Specchia ve ark.'ı (105) yalnızca akut lösemili hastaları ele aldıkları bir çalışmada, üreme sonrası nötropeniden bir hafta içinde çıkmanın mortaliteyi azalttığını saptamıştır. Çalışmamızda da tanıdan sonraki yedi gün içinde nötropeniden çıkan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmadı.

Kandidemili hematolojik hastalarda mortalite oranları yeni antifungal ajanların devreye girmesine karşın daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi yüksek kalmaya devam etmektedir (144). Tedavide monoterapiye ek bir antifungal eklenerek kombinasyon tedavisine geçilmesinin mortalitede azalma ile ilişkili bulunmaması nedeniyle, tedavide kombinasyon yerine ardışık tedavi tercih edilmiştir. Hastalarımızda kombine tedavi sadece bir hastada kullanılmıştır. Ancak ardışık tedavi hastaların %51 inde tercih edilmiştir. Ardışık tedavi alan hastalarda mortalitede anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Antifungal dirençli suşlar ile enfekte olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (100). Slavin ve ark.'nın (123) çalışmasında antifungal dirençli etken ile enfekte olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Wang ve ark.'nın (122) akut lösemiler üzerinde yaptığı çalışmada ekinokandin ve flukonazol direnci olanlarda erken ve geç mortalite (14 ve 28 günlük) daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda flukonazol direnci olan toplam iki *C. parapsilosis* suşu saptanmıştır. Flukonazol dirençli hastalarda mortalitede anlamlı yükseklik bulunmamıştır.

Sonuç olarak nozokomiyal *Candida* infeksiyonları gelişen tedavi yöntemlerine rağmen yüksek mortalite ile seyretmeye devam etmektedir.

Hematolojik maligniteli hastalar, kandidemi gelişimi için ciddi risk faktörü taşımaktadır. Başlangıç belirtilerin müphem olabilir. Tedavi aşamasında da ilaç değişikliği açısından da dikkatle yapılmalıdır. Halihazırda merkezimizde antifungal direnci ile ilgili veriler kandidemiye yönelik profilaksi ve ampirik tedavi uygulamamızı değiştirmemiştir. Ancak direnç paterninde ki oluşan değişikliklerin farkedilmesi için merkezlerin kendi verilerini uzun süreli izlemeleri önem taşımaktadır. Hematolojik malignite hastalarında yapılan bu çalışma kandidemiye bağlı mortalite için risk faktörlerini ve antifungal direncinin klinik sonuca etkisini vurgulamaktadır. Merkezlerin düzenli olarak kendi sürveyans çalışmalarını yapması, ampirik tedavide antifungal tercihinde kritik bir basamaktır.

## KAYNAKLAR

1. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Hospital Epidemiology. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. St Louis: Mosby-YEAR Book Inc, 1994; 41.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2016;62(4):1-50.
3. Edwards JE. *Candida* Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225-3240.
4. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol 2000;19(8):602-7.
5. Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. Schweiz Med Wochenschr 1999;129(42):1521-8.
6. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):485-506.
7. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2005;41(9):1232-9.
8. 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):1247-51.
9. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. Pediatr Infect Dis J 2008;27(12):1083-8.
10. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev 1999;12(1):80-96.
11. Kwon Chung KJ, Bennet JE. Candidiasis: Medical Mycology, Philadelphia, Lea and Fabirgen, 1992: 280-336. 52.
12. Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. Medical Mycology. 9 Ed London, 1998: 423-460.
13. Ghannoun MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. Mycoses 1990; 33: 265-282.
14. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification, and morphology of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC 2003;1653-67.
15. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol 2001;9(7):327-35.
16. Rinaldi MG. Selected medically important fungi with common synonyms and other obsolete names. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 1993;16(5):610-1.
17. Howell SA, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeast of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC 2003;1653-67.



- (eds), Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC 2003:1693-1707.
18. Tümbay E. *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, ed Ustaçelebi S, 1999.
  19. Warren NG, Haznen KC. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. Manual of Clinical Microbiology, 1999;7:1184-1199.
  20. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2001;33(12):1959–67.
  21. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. Infect Immun. 1994; 62:1489-1493.
  22. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards JE, Bayer AS. Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(7):1460–5.
  23. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. J Am Acad Dermatol 1994;31(3): 14-17.
  24. Schmid J, Odds FC, Wiselka MJ, Nicholson KG, Soll DR. Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1992;30(4):935–41.
  25. Domer JE, Garner RE. Immunomodulation in response to *Candida*. Immunol Ser 1989; 47:293–317.
  26. Calderone RA (ed). *Candida* and candidiasis. Washington DC: ASM Press; 2002.
  27. Findik D, Ural O, Baysal B. Bacterial colonization and yeast carriage on the hands of nurses. J Hosp Infect 1996; 34:2235-7.
  28. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34(3):213–20.
  29. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133–63.
  30. Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Clin Epidemiol 2011; 3:175–91.
  31. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 1997;24(6):1122–8.
  32. Chen T-C, Chen Y-H, Tsai J-J, et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi 2005;38(3):200–10.
  33. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer 2003;11(5):321–5.
  34. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;74(4):323–31.
  35. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 1196-1202.
  36. 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):2493–9.

37. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):635–41.
38. Pappas PG, Bergamo B. Superficial and mucosal fungal infections. In: Maertens JA, Marr KA (eds). *Diagnosis of fungal infections*. New York: Informa Healthcare; 2007. 153-69.
39. Myhre AG, Stray-Pedersen A, Spangen S, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism in two families. *Eur J Pediatr* 2004;163(10):604–11.
40. Manz B, Scholz GH, Willgerodt H, Hausteiner U-F, Nenoff P. Autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 1 and *Candida* onychomycosis. *Eur J Dermatol EJD* 2002;12(3):283–6.
41. Ryan KR, Hong M, Arkwright PD, et al. Impaired dendritic cell maturation and cytokine production in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with or without APECED. *Clin Exp Immunol* 2008;154(3):406–14.
42. Kobrynski LJ, Tanimune L, Kilpatrick L, Campbell DE, Douglas SD. Production of T-helper cell subsets and cytokines by lymphocytes from patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3(6):740–5.
43. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37(5):1624–33.
44. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. *Mycoses* 2012;55(3):269–75.
45. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA, British Society for Medical Mycology. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3(4):230–40.
46. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012;18 (7):9–18.
47. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E, Ruhnke M, Heussel C-P, Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1030–45.
48. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(3):857–63.
49. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res* 2005;36(6):660–71.
50. Berenguer J, Diaz-Guerra TM, Ruiz-Diez B, Bernaldo de Quiros JC, Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV. Genetic dissimilarity of two fluconazole-resistant *Candida albicans* strains causing meningitis and oral candidiasis in the same AIDS patient. *J Clin Microbiol* 1996;34(6):1542–5.
51. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care Lond Engl* 2010;14(6): R222.
52. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):846–54.

53. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(4):915–933.
54. Henry D, Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet Lond Engl* 2002;360(9345):1590–5.
55. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–59.
56. Yılmaz ve ark *Klimik Dergisi* 2015; 28(3): 117-21).
57. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis-centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012;18(3): E63-65.
58. Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(4):236–44.
59. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 2741-275.
60. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331(20):1325–30.
61. Brüggemann RJM, Alffenaar J-WC, Blijlevens NMA, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;48(10):1441–58.
62. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69(1):45–50.
63. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46(2):147–50.
64. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycooses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41(10):1473–80.
65. Eichel M, Just-Nübling G, Helm EB, Stille W. [Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis]. *Mycoses* 1996;39 Suppl 1:102–6.
66. Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA, O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(11):2725–30.
67. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001;33(9):1447–54.

68. Alffenaar J-WC, de Vos T, Uges DRA, Daenen SMGJ. High voriconazole trough levels in relation to hepatic function: how to adjust the dosage? *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(2):262–3.
69. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2010;16(7):927–33.
70. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56 Suppl 1:2–9.
71. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida spp.* with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(1):86–90.
72. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;54(8):1110–22.
73. Malani AN, Kauffman CA. *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(2):277–84.
74. Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol* 1976;38(7):924–8.
75. Hughes WT. Systemic candidiasis: a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Dis* 1982;1(1):11–8.
76. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44.
77. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640–5.
78. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91(8):1068–75.
79. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48(3):153–60.
80. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: New threats. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27 Suppl 1:3–6.
81. Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI* 1992;2(3):341–5.
82. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002;34(6):730–51.
83. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65:510-5.
84. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391–402.

85. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect* 2011;77(2):157–61.
86. Cheng M-F, Yang Y-L, Yao T-J, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis* 2005; 5:22.
87. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard-third edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
88. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: third informational supplement. CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
89. Kazak E, Akın H, Ener B, et al. An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses* 2014;57(10):623–9.
90. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2: S87-91.
91. Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection* 2007;35(4):256–9.
92. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546–54.
93. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004;38(2):161–89.
94. Dewan E, Biswas D, Kakati B, Verma SK, Kotwal A, Oberoi A. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary-care center in India. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015;8(3):99–105.
95. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003;36(9):1103–10.
96. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR, Severo LC. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. *BMC Infect Dis* 2006; 6:50.
97. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk Factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001;33(10):1676–81.
98. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2005;27(6):374–8.
99. Al-Anazi K, Al-Jasser A. Candidaemia in Patients with Haematological Disorders and Stem Cell Transplant. *Libyan J Med* 2006;140–55.
100. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014;20(1): O50-57.
101. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43:3-14.
102. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007;78(4):275–82.
103. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007):

- stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009;115(20):4745–52.
104. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. 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;42(4):1519–27.
  105. Specchia G, Pastore D, Montagna MT, et al. Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience. *New Microbiol* 2004;27(4):407–10.
  106. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(5):359–66.
  107. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002;51(4):297–304.
  108. Maródi L, Johnston RB. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(6):693–7.
  109. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2015;21(5): 491.e1-10.
  110. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986;85(4):498–502.
  111. DiNubile MJ, Hille D, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis in cancer patients: observations from a randomized clinical trial. *J Infect* 2005;50(5):443–9.
  112. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445–52.
  113. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect* 2003;54(1):18–24.
  114. Şahin E, Ersöz G, Otağ F, et al. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20 (2): 121- 4.
  115. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioğlu-Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5 (3):33- 6.
  116. Kaya D, Kaptanoğlu S, Üstüner Z, Ertör E. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *KLİMİK Derg* 2001; 14: 14-6.).
  117. Alp S, Arikan-Akdaglı S, Gulmez D, Ascioğlu S, Uzun O, Akova M. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses* 2015;58(8):498–505.
  118. Chen C-Y, Huang S-Y, Tsay W, et al. Clinical characteristics of candidaemia in adults with haematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):533–8.
  119. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Shivaprakash MR. Overview of opportunistic fungal infections in India. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi Jpn J Med Mycol* 2008;49(3):165–72.

120. Tan TY, Tan AL, Tee NWS, Ng LSY. A retrospective analysis of antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates from Singapore hospitals. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(10):835–40.
121. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1999;28(5):1071–9.
122. Wang E, Farmakiotis D, Yang D, et al. The ever-evolving landscape of candidaemia in patients with acute leukaemia: non-susceptibility to caspofungin and multidrug resistance are associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(8):2362–8.
123. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(5):1042–51.
124. Weichert S, Reinshagen K, Zahn K, et al. Candidiasis caused by *Candida kefyr* in a neonate: case report. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 61.
125. Direkze S, Mansour M, Rodriguez-Justo M, Kibbler C, Gant V, Peggs KS. *Candida kefyr* fungal enteritis following autologous BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(3): 465-6.
126. Reuter CW, Morgan MA, Bange FC, et al. *Candida kefyr* as an emerging pathogen causing nosocomial bloodstream infections in neutropenic leukemia patients. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(9): 1365-6.
127. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, et al. Epidemiology of *Candida kefyr* in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 2014;52(6):1830–7.
128. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(2):532–8.
129. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2002;21(11):767–74.
130. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. 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.
131. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(1):23–6.
132. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, et al. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream *Candida* Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4200–6.
133. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care* 2012;2(1):6.
134. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;48(12):1695–703.
135. Dutta A, Palazzi DL. *Candida* non-albicans versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):664–8.

136. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;51(3):295–303.
137. Girmenia C, Finolezzi E, Federico V. Invasive candida infections in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. *Mediterr j hematol infect dis* 2011;3(1):e2011013.
138. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau J-L, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006;91(5):717–8.
139. Liu CY, Huang LJ, Wang WS, et al. Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. *J Infect* 2009;58(2):154–60.
140. Silva S, Henriques M, Martins A, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. Biofilms of *non-Candida albicans Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Med Mycol* 2009;47(7):681–9.
141. Naglik JR, Rodgers CA, Shirlaw PJ, et al. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections. *J Infect Dis* 2003;188(3):469–79.
142. Kaminishi H, Miyaguchi H, Tamaki T, et al. Degradation of humoral host defense by *Candida albicans* proteinase. *Infect Immun* 1995;63(3):984–8.
143. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41(5):654–9.
144. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999;63(2):77–85.



## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Selim Gürel başta olmak üzere değerli hocam Prof. Dr. Rıdvan Ali ve tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında emek harcayan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a; bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Beyza Ener'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü birçok anı paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzman, asistan, hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma;

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili annem ve babama; beni her zaman destekleyerek zor anlarımda hep yanımda olan ablalarım Döne, Tülay, Gülay ve sevgili Yakup Özgüngör'e teşekkür ederim.

Dr. Dilay DEMİRAYAK  
UÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Bursa, 2017

## ÖZGEÇMİŞ

Bin dokuz yüz seksen dört yılında Eskişehir’de dünyaya geldim. İlkokulu 23 Nisan İlköğretim Okulu’nda, ortaokulu Battalgazi İlköğretim Okulu’nda okudum. İki bin iki yılında Eskişehir Anadolu Lisesi’ni bitirdim. İki bin sekiz yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’den mezun oldum. Mecburi hizmetimi tamamladıktan sonra Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda asistan olarak altı ay çalıştım. Mart 2013 ’den itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak ihtisasıma devam etmekteyim.

Dr. Dilay DEMİRAYAK  
UÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı