



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE
İZLENEN YETİŞKİN HASTALARDA KANDİDEMİ
OLGULARININ EPİDEMİYOLOJİSİ, RİSK FAKTÖRLERİ,
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI VE MORTALİTE
AÇISINDAN FARKLILIKLARININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem ÇİÇEK KOLAK

Antalya, 2016



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE
İZLENEN YETİŞKİN HASTALARDA KANDİDEMİ
OLGULARININ EPİDEMİYOLOJİSİ, RİSK FAKTÖRLERİ,
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI VE MORTALİTE
AÇISINDAN FARKLILIKLARININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem ÇİÇEK KOLAK

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2015-956 numaralı proje no ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÖR

BaŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Latife MAMIKOĐLU olmak űzere mesleki eğitim ve hayata dair kendilerinin pek çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili hocalarım Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN, Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN, Prof. Dr. Dilara İNAN, Doç. Dr. Özge TURHAN'a asistanlık hayatım boyunca ilgi ve desteklerinden dolayı çalıŐma arkadaşlarıma teŐekkör ediyorum.

Tezimin planlanması ve yürütölmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN'e, tez aŐamasında ilgi ve emeklerini esirgemeyen Tıbbı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocaları sayın Prof. Dr. Meral Dilara ÖĐÜN ve Doç. Dr. Betil ÖZHAK BAYSAN hocalarıma teŐekkör ediyorum.

Her durumda yanımda olan ve beni her zaman destekleyen baŐta sevgili eŐim ve oĐlum olmak űzere tüm aileme teŐekkör ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Candida</i> Türleri	4
2.1.1. Mikrobiyoloji	4
2.1.1.1. Mantarların genel özellikleri	4
2.1.1.2. <i>Candida</i> türlerinin morfolojisi	5
2.1.1.3. Hücre duvarı ve antijenik yapı	8
2.1.1.4. Virülans faktörleri	9
2.1.2. Epidemiyoloji ve tür dağılımı	12
2.1.3. Patogenez	16
2.1.4. <i>Candida</i> türlerinde antifungal ilaçlar ve direnç mekanizmaları	19
2.1.5. İnvazif <i>Candida</i> enfeksiyonları ve tipleri	24
2.1.5.1. Akut invazif kandidoz	25
2.1.5.2. Kronik yaygın kandidoz	25
2.1.5.3. Kandidemi	26
2.1.6. İnvazif kandidoz enfeksiyonlarının risk faktörleri	26
2.2. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tanısı	30
2.2.1. Mikroskopik inceleme	30
2.2.2. Kültür	31
2.2.3. Seroloji	32
2.2.4. Diğer yöntemler	33
2.2.5. Mantarların differansiyasyonu	33
2.2.6. Antifungal duyarlılık testleri	34
2.3. Kandidemi Tedavisi	37
2.4. Profilaksi	40

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	42
3.1. Çalışma Düzeni	42
3.2. Tanımlar	42
3.3. Veri Toplanması	43
3.4. Mikrobiyolojik Teknikler	44
3.4.1. Sensititre Yeast One paneli ve uygulaması	44
3.4.2. Sensititre Yeast One panelinin yorumlanması	49
3.4.3. Kalite kontrol suşları	51
3.5. Verilerin Analizleri	52
4. BULGULAR	53
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	53
4.2. Risk Faktörleri	56
4.3. <i>Candida</i> Türleri	58
4.4. Antifungal Duyarlılık	59
4.4.1. CLSI M27 S4'e göre sonuçların değerlendirilmesi	59
4.4.2. Azoller	60
4.4.3. Kalite kontrol suşları	64
4.5. Tedavi	64
4.6. Mortalite	65
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	81
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	85
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER	112
Ek 1. Olgu Takip Formu	112

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AmB	Amfoterisin B
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ATCC	American Type Culture Collection
BMD	Broth Microdilution
CBP	Clinical Breakpoint
CDC	<i>Center Of Disease Control</i>
CLRs	C Tip Lektin Reseptör
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
ECV	Epidemiological Cut Off Values
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EPISS	The epidemiology of septic shock in French intensive care units
EUCAST	<i>European Confederation Of Antifungal Susceptibility Testing</i>
FDA	Food And Drug Administration (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)
GİS	<i>Gastrointestinal Sistem</i>
HSCT	Kök Hücre Transplant Alıcıları
ICAM	İntrasellüler Adezyon Molekülü
IDSA	Infectious Diseases Society of America (Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu)
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KOH	Potasyum Hidroksit
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MNL	Mononükleer Lökositler
MPO	Miyeloperoksidaz

NK	Natural Killer (Doğal Öldürücü)
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
PAS	Periyodik Asit-Schiff
PATH	Prospective Antifungal Therapy
PNL	Polimorfonükleer Lökosit
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAP	Salgısal Aspartil Proteinez
SDA	<i>Sabouraud Dekstroz Agar</i>
Th1	Yardımcı T Hücresi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
w-o	<i>White-Opaque</i> (Beyaz-Opak)
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tıbbi önemi olan mantarların sınıflandırılması	5
2.2. Sık rastlanan <i>Candida</i> türlerinin karbonhidrat fermentasyon ve asimilasyon özellikleri	7
2.3. Kan kültürlerinde izole edilen <i>Candida</i> türlerinin sıklığı	15
2.4. İnvazif kandidoz için risk faktörleri	27
2.5. <i>Candida</i> skorlaması	29
2.6. Albicans dışı <i>Candida</i> türleri ve risk faktörleri	29
2.7. <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	35
2.8. Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi yönetimi için IDSA 2016 rehberinin özeti	40
3.1. Sensititre Yeast One antifungal duyarlılık paneli antifungal ajanlar ve plaktaki dilüsyonları	46
3.2. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli <i>C. albicans</i> ve <i>C. tropicalis</i> değerlendirme tablosu	46
3.3. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık paneli <i>C. glabrata</i> değerlendirme tablosu	47
3.4. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık paneli <i>C. krusei</i> değerlendirme tablosu	47
3.5. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık paneli <i>C. guilliermondii</i> değerlendirme tablosu	48
3.6. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık paneli <i>C. parapsilosis</i> değerlendirme tablosu	48

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.7. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M27-S4 (Aralık 2012) Antifungal MİK sınır değerleri	50
3.8. ATCC 22019 <i>C.parapsilosis</i> ve ATCC 6258 <i>C.krusei</i> için 24 ve 48 saatteki beklenen MİK aralık değerleri	51
4.1. Kandidemili hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı	53
4.2. Kandidemili hastaların demografik verileri	55
4.3. Kandidemili hastaların risk faktörleri	56
4.4. <i>C. albicans</i> ve albicans dışı <i>Candida</i> 'ların risk faktörleri oranları	57
4.5. <i>Candida</i> türlerinin dağılımı	58
4.6. <i>Candida</i> türlerinin CLSI M27 S4'e göre antifungal duyarlılıkları	61
4.7. CLSI M27 S4'e göre <i>Candida</i> türlerinin antifungal direnç durumu	61
4.8. Sensititre Yeast One panelinde çalışılan izolatların antifungal ajanlara göre MİK aralıkları ve MİK ₅₀ -MİK ₉₀ değerleri	63
4.9. Sensititre Yeast One panelinde çalışılan ATCC 22019 <i>C. krusei</i> ve ATCC 6258 <i>C. parapsilosis</i> için 24 ve 48 saatteki ortaya çıkan MİK aralık değerleri	64
4.10. Kandidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süreleri	65
4.11. Mortalite ile risk faktörleri arasındaki ilişki	66
4.12. <i>C. albicans</i> ve albicans dışı <i>Candida</i> 'lar arasında ölüm ve sağ kalım ilişkisi	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnvaziv kandidoz patogenezi	17
3.1. The Sensititre Yeast One; kalorimetrik mikrodilüsyon yöntemi	49



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavi imkanlarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerine karşın sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hastane enfeksiyonlarına sebep olan etkenlerde ortaya çıkan antibiyotik direnci ve dirençli patojenlerin birçok klinik ve sağlık merkezleri arasında yayılması tedavide başarısızlıklara, hasta morbititesi ve mortalitesinde artış olmasına ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu sebeple hastane enfeksiyonları ve bu durumun kontrolü gittikçe önem kazanmaya başlamıştır.

Hastane enfeksiyonları bakımından en riskli klinikler; yoğun bakım üniteleri ve cerrahi kliniklerdir. Eskiden hastane enfeksiyonlarına sebep olan etkenler gram pozitif ve negatif bakteriler olarak görülürken, son yıllarda gittikçe artan oranlarda mantar enfeksiyonları da görülmeye başlamıştır (1). Bu artışın geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gittikçe artan invazif kateter kullanımı ve major abdominal ve kardiyak cerrahi girişimlerin varlığı, yaygın immünsüpresif ilaç kullanımı ve sitotoksik tedavi nedeniyle uzun süren nötroopeniler gibi durumların varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2, 3).

Hastane kaynaklı enfeksiyonları önleyebilmek için öncelikle, sorunun büyüklüğünü bilmek gerekmektedir. Sorunun çözümü için sık görülen patojen tiplerini ve bu patojenlerin antibiyotiklere duyarlılık durumlarını bilmek önemlidir.

Sağlık hizmetleri ilişkili enfeksiyonların yaklaşık %15'i mantarlardan kaynaklanır. *Candida* tüm invazif mantar enfeksiyonlarının %70-90'ını, aspergilloz ise %10-20'sini oluşturur. *Candida* %17'lik enfeksiyon oranı ile üçüncü yada dördüncü en yaygın patojen olarak tespit edilmiştir (4). Amerika'da *Candida* kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluşturarak kan kültürlerinde dördüncü en yaygın izole edilmiş mikroorganizmadır (5, 6). *Candida* yoğun bakım üniteleri hastalarında ağır mantar sepsisi ya da septik şokun en sık sebebidir (7, 8).

Nazokomiyal fungal enfeksiyonlar çoğunlukla hızlı ilerleyen, ağır seyirli, tanısı zor ve verilen tedaviye dirençli hastalıklar olması nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite sebebi olarak bilinmektedir. İnvazif kandidozun mortalitesi %5 ile %71 arasında bir yerlerde seyrettiği bildirilmiştir (9, 10). Bu geniş aralık muhtemelen kritik hastalarda mantar enfeksiyonundan ölüp ölmediğini değerlendirmenin zorluğunu yansıtmaktadır. Septik şok tablosu geliştiğinde kandidemi %60'ın üzerinde mortalite oranına sahiptir (7, 11, 12, 13, 14).

Bütün *Candida* türleri incelendiğinde mortalite oranları *C. albicans* ile benzer olarak tespit edilirken (%15-35), türler kendi içinde tek tek irdelendiğinde en yüksek mortalite %40-70 ile *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'da olduğu; en düşük mortalite ise *C. parapsilosis* ile olduğu saptanmıştır (15).

Coğrafya, hastanın yaşı ve antifungal ajanların kullanımı *Candida* türünün yayılmasında etki eden temel faktörlerdir (16). Kandidemi etkenleri arasında *Candida albicans* en sık etken olmasına rağmen yapılan son çalışmalara göre albicans dışı *Candida* türlerinin oranın arttığı gözlenmiştir (17, 18, 19, 20). Albicans dışı kandidemilerde artış olmasının en önemli sebebi profilaksi ve ampirik tedavide antifungal ajanların özellikle azol türevi ilaçların kullanılması olarak belirlenmiştir (21). *C. albicans* türlerinde azol grubu antifungal ajanların yoğun kullanımı dirençli türlerin ortaya çıkmasına neden olmakta, intrinsik azollere dirençli (*C. krusei*) veya az duyarlı (*C. glabrata*) suşlarının artmasına sebep olmaktadır (22, 23). Yapılan çalışmalardan kandidemi etkenlerinin ülkeler arası, aynı ülkede farklı yıllar arasında ya da farklı hastanelerde hem insidansın hem de etken spektrumunun değiştiği görülmüştür. Bu durum hastanelerde mantar enfeksiyonlarının iyi yönetilmesi için süreyans çalışmalarının belirli aralıklarla yapılmasını zorunlu hale getirmiştir (24).

Kandidemide erken tanı ve tedavi önemlidir (7, 25, 26, 27). Uygunsuz tanı ve tedavi, morbidite ve mortaliteyi artırır, ciddi ekonomik kayıplara neden olur (28). Kandidemilerde erken tanı koymak üç temel nedenden dolayı zordur; kan kültürlerinin pozitifliğinin genellikle %50-%70 arasında olması (29), *Candida* türlerinin tanımlanmasının ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının birkaç gün sürmesi ve derin doku örneklerinin alınmasının zorluk teşkil etmesidir. Bu sebeple çoğunlukla altta yatan hastalıklar, risk faktörleri ile klinik bulgular

çerçevesinde preemtif ve ampirik tedavi planlanması gerekmektedir (30). Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu (*IDSA*) 2016 klinik uygulamaları rehberinde de ampirik antifungal tedavinin, kandidemi için risk faktörü taşıyan durumu kritik hastalarda göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (6). Tedavilere başlarken hastanelerin epidemiyolojik verileri, antifungal duyarlılık paternlerinin takip edilmesi, uygun tedavinin başlanması açısından önemli parametrelerdir. Ampirik antifungal tedavinin seçimi her zaman bölgesel direnç biçimlerine uygun hale getirilmelidir (6, 31).

Bu araştırmada, 2 yıl boyunca Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde yatmakta olan yetişkin hastalarda kandidemi sıklığı, etken dağılımı, antifungal duyarlılık paterni, hastane yatış süreleri, morbidite ve mortalite üzerine etkilerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Candida* Türleri

2.1.1. Mikrobiyoloji

2.1.1.1. Mantarların genel özellikleri

Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz üreme özelliğine sahip ökaryot hücrelerdir. Diğer ökaryotik hücrelerden farklı olarak mantarlar hücre duvarına sahiptirler. Morfolojik yapılarına göre mantarlar maya ve küf olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Bazı mantarlar doğada küf, insan vücudunda maya şeklinde bulunurlar. Mayalar tek hücreli mantarlardır. Tomurcuklanarak (blast formasyonu) veya ikiye bölünerek çoğalırlar. Boyları 2-50 µm, çapları 2-20 µm arasında değişmektedir. Maya hücresi bir veya birkaç noktasından tomurcuklanır, olgunlaşan yapı ana hücreden kopar ve yavru hücrelere dönüşür. Yavru hücrelere blastokonidyum denmektedir. Blastokonidyumlar bazen ana hücreden ayrılmazlar, ardı ardına uzar. Bu peş peşe uzanan yavru hücrelerden oluşan yapı yalancı hif (psödohif) olarak adlandırılmaktadır (32).

Mantarlar hücre yapıları, üreme şekilleri, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre birbirlerinden ayrılırlar. Üreme özeliği eşeyli olmayan mantarların hepsi, Deuteromycetes (Fungi imperfecti) sınıfında incelenir. Eşeyli üreme özeliği gösteren mantarlar da Zygomycetes, Ascomycetes ve Basidiomycetes sınıflarında yer almaktadır (33). Mantarlar heterojen mikroorganizmalar olarak bilinir. Oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörler mantarların in vivo / in vitro üreme hızlarını etkileyen başlıca etmenlerdir. Maya mantarları, besiyerinde 24 saatte gözle görünür koloni oluşturabilecek kadar hızlı ürer. Üreyebilmek için karbon kaynağı ve organik bir azota ve gereksinim duyarlar. Birçok mantar türü glukozu kolaylıkla parçalayabilme özelliğine sahiptir. Bu nedenle mantarlar için kullanılan primer besiyerleri hazırlanırken her zaman glukoz bulundurulması gerekmektedir. Mantarların aerop özelliklerinden dolayı, klinik örnekler taşınırken ve kültüre ekilirken aerop koşullar sağlanmalıdır. Mantarların optimal üreme sıcaklığı 25-35°C ve optimal üreme pH'ı 6.8-7'dir. Laboratuvarlarda mantarlar için

zenginleştirilmiş (malt ekstreli besiyeri, beyin-kalp infüzyon agarı), seçici (Sabouraud besiyeri) ve ayırıcı (üre agarı) besiyerleri kullanılır (32, 34). Tablo 2.1’de tıbbi önemi olan mantarların ana grupları gösterilmiştir (35). *Candida* türleri eşeysiz üreme özelliği gösteren Deuteromycetes sınıfında yer almaktadır.

Tablo 2.1. Tıbbi önemi olan mantarların sınıflandırılması.

	Eşesiz	Eşeyli	Örnek
Zygomycetes	Sporangiospor Oluşumu	Zigospore	<i>Rhizopus, mucor, absidia</i>
Ascomycetes	Konidya Oluşumu	Askospore	<i>Saccharomyces, Trichophyton, Histoplazma, bazı Aspergillus türleri</i>
Archiascomycetes	“Binary Fission” (ikiye bölünme)	Eşeyli hücrelerin çiftleşme sonrası, içinde sporlar bulunan kistler oluşur	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Basidiomycetes	Bilinmiyor	Bazidyospor	<i>Cryptococcus</i>
Deuteromycetes	Konidya oluşumu	Tanımlanmamış	<i>Candida, Aspergillus</i>

2.1.1.2. *Candida* türlerinin morfolojisi

Candida türleri; çoğunlukla tek hücreli, tek çekirdekli, 4-6 µm büyüklüğünde, oval, kapsülsüz, maya benzeri mantarlardır. Tomurcuklanarak çoğalırlar. Blastokonidyum veya blastosporlar olarak görülürler (36). Ayrıca yalancı hif de oluştururlar. Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılamayarak uzaması ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları hücreler dizisidir. *Candida* türleri içinde *C. albicans* blastokonidyum ve yalancı hif oluşturmalarının dışında gerçek hif de oluştururlar bu sayede dimorfik özellik göstermektedir. Bazı istisnalar haricinde *Candida* cinsi içindeki mayaların makroskopik ve mikroskopik özellikleri benzerdir. Hepsi, 25°C veya 37°C’de 2-3 günde *Sabouraud Dekstrozu Agarda (SDA)* 2-3 mm çapında, krem veya beyaz renkli, göbekli veya düzgün yüzeyli, mat ya da parlak koloniler oluştururlar (37).

Kolonilerin besiyerinde yüzeyde kalan kısmı blastokonidyumlardan oluşmuştur; yüzeyin altında kalan alanda yalancı hifler bulunur. *Tween 80* agarda, 25°C’de 72 saat sonra, psödohif, (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak

blastokonidyalara ve geniş, kalın-duvarlı terminal klamidosporeler oluşturur. Klamidosporeler, 30-37°C’de inhibe olmaktadır (38). *Candida* türleri, besiyerlerinde bulunan blastokonidyum özellikleri ve blastokonidyumların yalancı hif üzerinde yerleşimlerine göre farklılık gösterirler. Yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler yardımıyla türlerin tanısı kesinleşmektedir (39).

Zenginleştirilmiş ya da basit besiyerlerinde, aerob koşullarda 2-8 arasındaki pH ve 20-40°C arasındaki sıcaklıkta üreme özelliğine sahiptir. *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis*’in bazı kökenleri gerçek hif ve çimlenme borusu (germ tüp) oluşturma özelliğine sahiptirler (40).

Candida’ların 200’den fazla türü bilinmekte olup, bunların bir kısmı insanlar için patojendir (28, 37). Bunların en bilinenleri *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis*’tir (41, 42).

İnsanlarda enfeksiyon yapan *Candida* türleri genellikle endojen kaynaklıdır. İnsan vücudunda orofarenks, gastrointestinal sistem, deri ve vajen olmak üzere değişik bölgelerde *Candida* türleri saptanabilir. Bu izolatların başında *C. albicans* türü gelmektedir (43). Son zamanlarda *albicans* dışı *Candida* türleri giderek artmaktadır. Bu artışın, antifungal profilaksi yaklaşımının yaygınlaşması ve intravenöz kateterlerin daha sık kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (28). Egzojen bulaş *Candida* türlerinde de önemli bir yol olarak artan sıklıkta görülmeye başlamıştır. Egzojen kaynak olarak sağlık personelinin elleri, kontamine biyolojik maddeler, sıvılar, hastane ortamında bulunan araç ve gereçler, hastane havası ve suyu sorumlu tutulmaktadır (44, 45). *Candida* türlerinin bazılarında azol direncinin görülmesi tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır. Bu yüzden enfeksiyona neden olan *Candida* türünün belirlenmesi önemlidir (46).

***Candida albicans*:** Maya-hif dönüşümü göstermekte ve bazı hidrofilik enzimleri üretebilmektedir ve bu nedenle virulansı en yüksek tür olarak kabul edilmektedir (40). *C. albicans* serumda 37°C’de iki saat inkübe edildiği zaman gerçek hif oluşturma, ana hücreden boğum oluşturmada uzayan borucuk şeklindeki ve ‘germ-tüp’ olarak isimlendirilen yapıyı oluşturma nedeniyle diğer *Candida* türlerinden ayrılır (39, 47).

Sık rastlanan *Candida* türlerinin karbonhidrat fermentasyon ve asimilasyon özellikleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir (39).

Tablo 2.2. Sık rastlanan *Candida* türlerinin karbonhidrat fermentasyon ve asimilasyon özellikleri.

Türler	Asimilasyon													Fermentasyon							
	G	M	S	L	Gl	Ml	Sl	İ	K	R	T	D	G	M	S	L	Gl	T	Ü		
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-		
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-		
<i>C. kefir</i>	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-		
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+		
<i>C. lusitaniae</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-		
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-		
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-		
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-		

G: Glukoz, M: Maltoz, S: Sukroz, L: Laktoz, Gl: Galaktoz, Ml: Melibioz, Sl: Sellobioz, İ: İnositol, K: Ksiloz, R: Rafinoz, T: Trehaloz, D: Dulsitol, Ü: Üreaz

***Candida tropicalis*:** *C. albicans*’dan sonra ikinci sıklıkta karşılaşılan fırsatçı patojen türdür. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çalışan personelin elleriyle kontamine ettikleri ve neticede fungemiyle sonuçlanan olgular bildirilmiştir (40). *Candida tropicalis* gerçek hif oluşturabilir, sukrozu asimile eder, nadiren klamidospor yapar (39, 47).

***Candida parapsilosis*:** Doğada yaygın olarak bulunmakla birlikte tırnak altı bölgelerde normal insan florasında yer alır. Kateter uçlarında biyofilm oluşturması ve yüksek konsantrasyonda glukoz çözeltilerde bulunması önemlidir (40). Kısa ve eğri psödohife sahip ayrıca geniş hifal elementlere sahip bir türdür (39, 47).

***Candida dubliniensis*:** *C. albicans*’a filogenetik açıdan benzemektedir. İn vitro ve in vivo koşullarda flukonazole karşı hızla direnç geliştirmesi nedeni ile tanımlanması önemlidir (40).

***Candida glabrata*:** Ağız boşluğundan en fazla izole edilen türdür. Flukonazole karşı direnç eğilimi nedeniyle *Candida* enfeksiyonlarında artan

sıklıkta rol oynamaktadır (40). *Candida glabrata*, en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hif ya da psödohif görülmemesidir (39, 47).

***Candida guilliermondii*:** Damar içi madde bağımlılarında endokardit etkeni, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde heparin solüsyonlarının sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (40). *C. guilliermondi* kolonileri bekledikçe pembeleşir ve diğerlerine oranla göreceli olarak daha kısa psödohiflere sahiptir (39, 47).

***Candida lusitaniae*:** Amfoterisin B'ye karşı doğal dirençli köklerin izolasyonu önemini artırmıştır (43). *C. lusitaniae* morfolojik açıdan *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e benzer, ramnozu asimile etmesi ve sellobiyozu fermente etmesi özelliği ile bu iki türden ayrılır (39, 47).

***Candida kefyr*:** Prevalansı diğer *Candida* türlerine göre daha düşüktür (40).

***Candida krusei*:** Sikloheksimide duyarlıdır, galaktozu asimile etmez ve dekstrozu fermente eder (40).

2.1.1.3. Hücre duvarı ve antijenik yapı

Hücre duvarı mantar hücresinin şeklini, biçimini, virulansını, antifungallere duyarlılığını ve mantar konak etkileşimini belirleyen kompleks ve dinamik çok katlı bir yapıdır. Mantar hücresinin maya, hif gibi büyüme formlarındaki tipik şekillerinin korumasından sorumludur. Ayrıca mikroorganizma ile konak arasındaki etkileşimin başlangıç aşamasına aracılık eder. Maya veya hif şekilleri kitin ve selüloz içeren sert yapılı bu dış tabakada mantarın gereksinimlerine uygun bileşim ve oranlarda peptidomannanlar, glukanlar, polisakkaritler ve glikoproteinler bulundurlar (48).

Candida hücre duvarı antijenik öğeler bulundurur. *Candida* hücre duvarı %80-90 karbohidratlardan, %5-15 protein ve %2-5 lipitlerden oluşmaktadır. Karbohidrat yapının %20-30'u mannan, %50-60'ı beta-glukan ve %0,6-3'ü kitin ve kitozan polimerlerinden meydana gelir (49). *C. albicans*'da polisakkarit içeriğinin %40'ı potent immünojen olan mannan'dır (50).

C. albicans, potent immünojen olan ve hücre duvarında bulunan mannanın yapısal farklılıkları göz önünde bulundurularak A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida tropicalis*'te bulunan mannan, serotip A'ya yakındır. *C. albicans*'ta mannan haricinde farklı antijen olarak bilinen yapılar da bulunmaktadır; bunlardan önemli olanlar enolaz, salgısal proteazlar ve ısı şok proteinleridir. Bireylerin çoğunluğunda *Candida* ile temasın sonucu olarak, mantara yönelik, hem hücresel bağışıklık, hem de serumda özgül antikorlar vardır (51).

2.1.1.4. Virülans faktörleri

Candida'ların virülans faktörleri arasında esas olan mantarların 37°C'de ve fizyolojik pH'da üreyebilme yeteneğidir. İnvazyona olanak veren diğer faktörler; hif ve psöдохif oluşturmaları, fenotipik değişim gösterebilmesi, epitel ve endotel hücrelerine yapışması (adezyon, adezinlerin varlığı), biyofilm oluşturmaları, çeşitli hidrolitik enzimler salgılamaları (proteaz, lipaz, fosfolipaz) ve tropizm göstermesidir (52).

Bazı *C. albicans* kökenleri fenotipik değişiklikler göstermekte, özgül sentetik olan besiyerlerinde farklı görünümde koloniler oluşturmaktadır, bu değişikliklerin virulansla ilgili olduğu tespit edilmiştir. Kommensal kökenlere göre invazif enfeksiyona neden olan kökenlerde fenotipik değişikliklerin daha sık olduğu görülmüştür. Epitel yüzeylerine *C. albicans*'ın yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adezyon molekülü bulundurduğu, hif oluşumu ve aspartil proteinaz ile keratinize epitel penetrasyonu olduğu saptanmıştır (53). *Candida albicans*'ta tespit edilen virülans faktörleri; proteaz, germ tüp, yapışma kapasitesi (biyofilm oluşturma), hidrofobisite, fosfolipaz, dimorfizm, morfolojik dönüşüm, ilaç direnci, trombosit kaynaklı mikrobisidal peptidlere direnç ve insan benzeri integrinlere sahip olma şeklindedir (54).

Candida hücre duvarında baskın olan polisakkarid yapı β -glukandır. İnsanlarda enfeksiyon yapan tüm mantarlarda β -glukan bulunmaktadır. Monosit ve T-lenfositlerde sitokin yapımını baskılayarak *Candida* enfeksiyonlarına karşı etkili olan konak savunmasını bozduğu düşünülmektedir (55).

Konak hücre yüzeyine tutunma (adezyon): Maya hücrelerinin konakla ilişki kurabilmesi için öncelikli olarak adezyon oluşturmaları gerekmektedir. Yapışma adezinler aracılığı ile olur, hücrelerin yüzey özellikleri ile ilişkilendirilmektedir ve mukokutanöz kandidozun bu yapışma ile başladığı kabul edilmektedir. *Candida*'ların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşaması olarak kabul edilir (36, 56).

Maya-Hif dimorfizmi: *C. albicans* kültürde tomurcuklanarak oval maya hücreleri (blastokonidyumlar) ve psödohifler veya nadiren gerçek bölmeli hifler şeklinde gelişebilen dimorfik bir mayadır. *Candida* türleri içerisinde *C. albicans* miçelyum üreterek çoğalabilen tek türdür. Hem psödohifler hem de gerçek hifler mayamsı blastokonidi kümeleri üreterek maya şeklinde de gelişirler; sıcaklık, pH ve besiyeri gibi ortam koşulları oluşacak *Candida* fenotipini belirlemektedir (36). Her iki formun da patogeneizde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (56, 57).

Fenotipik değişim: *C. albicans* türünde yüksek sıklıkta spontan fenotipik değişim saptanmıştır. Bu değişim, iki kategoride gerçekleşir: Kolonilerdeki *White-Opaque* (w-o) (beyaz-opak) değişimi, 10-4 sıklıkta oluşmakta ve koloni düzeyinde olduğu gibi, mikroskopik olarak da hücrelerin küresel ya da uzamış şekilde farklı görüntülerine neden olur. Koloni morfolojisinde 10-2, 10-3 sıklıkta oluşan değişim nedeniyle "*Smooth*"(s) (düzgün yüzeyli) tipinden, miçelyal forma, halka tipi, yıldız tipi gibi farklı formlara değişim olabilmektedir. Bu değişim in vivo koşullarda, antifungal ajanlara direnç gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Opak hücreler beyaz hücrelere göre daha fazla eşeyli üreme eğilimindedirler, virulansları düşüktür ve deride kolonize olma kapasiteleri çok daha fazladır (56).

Salgısal Aspartil Proteinezlar (SAP): *C. albicans* türlerinin çoğu ve daha az sıklıkta *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerince enzim üretilmektedir. Proteinaz; ovalbumin, serum albumini, hemogloblin, kollajen, jelatin, musin, fibronektin, laminin, Ig A, komplemanın C3 komponenti ve Ig G'nin Fc kısmını hidrolize eder, başta *C. albicans* olmak üzere *Candida* türlerinin dokulara invazyon oluşturmalarını sağlar (56, 57).

Fosfolipazlar: Maya ve hif formundaki *C. albicans* türlerinin %79’unda fosfolipaz aktivitesi bulunmaktadır. Bu enzimler membran fosfolipidlerini parçalarlar, epitelyal hücrelere tutunmada rol oynarlar ve dolaylı olarak virulansa katkı sağladıkları bilinmektedir (37, 57). *Albicans* dışı *Candida* türlerinde de fosfolipaz enzim varlığı tanımlanmıştır (56).

Lipaz: *C. albicans* 10 tane lipaz enzimi salgılar. *C. tropicalis*, *C. krusei*, ve *C. parapsilosis*’te de saptanmıştır. Bu enzimler triaçilgliserollerin ester bağlarını hidrolize eder (57).

Slime faktör ve biyofilm oluşumu: Slime faktör %40 karbonhidrat, %27 proteinden oluşan amorf kapsül yapısında glikokaliks tabakasıdır (36).

Bazı mikroorganizmaların doğada saprofit olarak yaşadığı ve insan vücuduna girdikten sonra in vivo ortamda katı yüzeylere yapışma ve birkaç mm kalınlığında hücre tabakalarından oluşan biyofilm oluşturma özelliklerinin saptandığı, bu yapışmanın özgün olabileceği düşünülmektedir.

Biyofilm; kateter, kalp ve eklem protezleri gibi yabancı cisimler üzerinde kolonize olan mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerinden (fibrinojen, fibronektin, laminin ve vitronektin gibi) oluşan yapıya verilen isimdir. Su kanalı borularının iç yüzeyi, fırçalanmayan dişlerin yüzeyi ve durgun su birikintisi yüzeyi gibi bir çok durumda oluşabilmektedir. Yabancı cisimlerin vücuda implantasyonundan sonra mukus, tükürük, kan veya serum gibi farklı vücut sıvılarında bulunan çeşitli makromoleküller (laminin, fibrinojen, kollojen ve fibronektin vb.) yabancı cisim yüzeyinde birikmesi sonucu “conditioning film=hazırlayıcı film” oluştururlar. Genellikle mikroorganizmalar yabancı cismin çıplak yüzeyine tutunmazlar, biyofilm tabakasına tutunurlar. İlk adezyon geri dönüşümlü gevşek tutunma şeklindedir, sonradan ekzopolimer üretimi olur bu sayede sıkı bir tutunmaya dönüşür. Glikokaliks (slime) tabaka makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını ekzopolimerlerin sarması sonucunda oluşur. Bazı *Candida* türleri ve Stafilokoklar slime benzeri yapılar oluşturur (58). Slime tabakası içinde mikroorganizmalar çoğalırlar ve kalın bir film tabakası oluştururlar. *Candida* türlerinin slime faktörü aracılığı ile yabancı cisimlere tutunması sonucunda hem vücudun savunma sisteminden ve antifungal tedavinin

etkisinden kurtulabilmesi, hem de sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması, nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir sorundur, bu nedenle klinik öneme sahip bir virulans faktörü olduğu kabul edilmektedir (37, 59). Mantarların bütün formları (maya, hif, psöдохif) biyofilm oluşturabilir. Virulansın derecesi ve biyofilm oluşturmaları arasında pozitif bir ilişki vardır (56, 57).

Antifungal direnç gelişimine *Candida* biyofilminin katkısı; üreme hızının yavaşlaması ve besin kısıtlaması, membranda lokalize efluks pompalarının fazla ekspresyonu (CDR1, CDR2 ve MDR1, genleri), ekstraselüler matriks miktarı ve biyofilm tabakadaki sterol miktarı olarak tespit edilmiştir. Ventriküloperitoneal şantlar, santral venöz kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, üriner kateterler, periton diyalizi kateterleri, pacemaker, yapay kalp kapakçıkları *Candida* biyofilminin tespit edildiği ve enfeksiyonlara neden olan başlıca yabancı cisimler olarak değerlendirilmektedir (59).

2.1.2. Epidemiyoloji ve tür dağılımı

Candida'ların 200'den fazla türü bulunmaktadır; fakat bunlardan sadece 15 türü insanlar için patojendir (28, 37). İnsanda patojen olan kandida türleri %95 oranında *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* şeklinde görülmektedir (5, 28).

Candida türleri gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemin normal florasının bir parçası olarak bulunmaktadır. İnsanların gastrointestinal kanalında %40-50 oranında geçici veya kalıcı olarak bulunmaktadır. Ayrıca çıkarılan balgam, kadınların genital bölgesi ve foley sondalı hastaların idrarında bulunmaktadır; bunun dışında sağlık çalışanlarının derisinde yüksek oranda taşındığı bilinmektedir. *Candida*, normal süreçte doğumdan bir süre sonra ve yenidoğan döneminde boğaz, ağız, genitoüriner bölge ve barsaklarda kolonize olmaktadır (5, 28). Bebeklerin %90'ında ilk altı ay içerisinde *Candida* antikor testi pozitif olarak saptanır. Normal şartlarda, mukokütanöz yüzeyin kolonizasyonu sık görülmemektedir. Endojen florada değişiklikler oluştuğunda, *Candida* türleri, cilt ve mukoza yüzeyinde çoğalmaktadırlar. Kolonizasyon gelişmesi, kandidoz gelişimini kolaylaştırmaktadır. *Candida* türleri barsak duvarının bütünlüğü bozulduğu zaman, barsak duvarını geçebilmektedirler. Risk

faktörlerine maruz kalındığında sekonder hematojen yayılım gelişmektedir. *Candida* enfeksiyonları genellikle endojen orjinli olarak ortaya çıkmaktadır, ayrıca insandan insana geçiş olduğu da görülmektedir. Hastane ortamından kazanılan *Candida* enfeksiyonları da olduğu bildirilmiştir. Ancak, *Candida* türlerinin genotiplendirmesi baz alınarak yapılan bir çok çalışmaya göre, çoğu ciddi kandidoz vakasından endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir (60).

C. albicans florada en sık bulunan türdür. GİS, vajen ve ağız boşluğu normal flora üyesidir (61). Ancak *C. albicans*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* gibi diğer türlere göre, deri florasında nadir olarak bulunur. Buna karşılık, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* gibi diğer patojen türler toprak veya bitkilerden izole edilebilirler. *C. guilliermondii* yüzme havuzu, toprak, deniz suyu gibi değişik çevrelerden, insan derisinden izole edilebilmektedir. *C. albicans* tüm kandidoz etkenleri arasında en sık görülen etkindir; diğer *Candida* türleri de hem yüzeysel hem de derin enfeksiyon yapabilirler.

Candida daha önce bahsedildiği gibi tüm invazif mantar enfeksiyonlarının %70-90'ını oluşturur (62). 75 ülkeden 7087 enfekte olan yoğun bakım ünitesi hastalarını kapsayan 2007'de yapılan bir günlük prospektif, nokta prevalansı araştırmasında (EPIC II); *Candida* %17'lik enfeksiyon oranı ile üçüncü en yaygın patojen olarak tespit edilmiştir (4, 63). Amerika'da *Candida* kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluşturarak kan kültürlerinde koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü en yaygın izole edilmiş mikroorganizmadır.

İnvazif kandididoz ve kandidemiye atfedilen mortalite ise %10-49 civarındadır (5). *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının, tüm araştırmalar olmasa da bazılarında en yüksek mortaliteyle ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Kandida peritonitli 271 yoğun bakım ünitesi hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada mortalite %38 bulunmuştur (64).

EPISS araştırmasında, Fransız yoğun bakım ünitelerinde geniş prospektifli çok merkezli bir çalışmada, mantar mikrobiyolojik olarak gözlenen enfeksiyonlu 1035 hasta arasında 33'ünde (%3,2) hastalığa neden olan mikroorganizma olarak saptanmıştır (65).

Candida enfeksiyonlarının prevalansında, son 10 yıldan bu yana artış olduğu belirtilmektedir. Coğrafya, hastanın yaşı ve antifungal ajanların kullanımı *Candida* türünün yayılmasında etki eden temel faktörlerdir (16). Kandidemi etkeni olan çok sayıda tür olmakla birlikte hastalandırıcı olarak en sık beş tür görülmektedir. En sık kandidemi etkeni *C. albicans* olarak bilinmektedir yalnız son yıllarda yapılan çalışmalarda albicans dışı *Candida* türlerinin oranında artış olduğu tespit edilmiştir (17). Özellikle azol türevi ilaçların profilaksi ve empirik antifungal tedavide kullanılması, albicans dışı kandidemilerdeki artışın en önemli sebebi olarak görülmektedir (21, 66). Azol türevi antifungallerin sık kullanımı *C. albicans* türlerinde direnç gelişmesine yol açarken, intrinsik azollere az duyarlı (*C. glabrata*) veya dirençli (*C. krusei*) suşlarının artışına yol açmaktadır (22, 23).

William E. Trick ve arkadaşları 1989-1999 yılları arasında NNIS sistemine katılan yoğun bakım ünitelerindeki kandidemili hastalarda yaptıkları çalışmada *C. albicans*'ın en sık etken olduğunu, ikinci en sık patogen *C. glabrata* (11) ve bunu *C. parapsilosis*'in izlediği saptanmıştır (67).

ABD'de 1990 yılındaki sürveyans programında, kan dolaşımı enfeksiyonları etkeni *Candida* türleri arasında *C. albicans* en sık görülürken, *C. glabrata*'nın üçüncü ve dördüncü sıralardan ikinci sıraya yükselen tür olduğu saptanmıştır (68).

AmarCand çalışma grubunun yapmış olduğu prospektif bir araştırmada, kandidemili hastaların %42'sini albicans dışı *Candida* suşları oluşturmaktadır. *Candida* izolatlarının %17.1'i flukonazole doza bağlı duyarlı ya da dirençli olanlar oluşturmaktadır (64).

Güney Amerika gibi bazı bölgelerde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'nin *C. glabrata*'dan daha sık saptandığı görülmüştür. İtalya'da yapılan bir çalışmada ise *C. parapsilosis* %73 oranında kateter ilişkili kandidemilerde etken olarak saptanmıştır (69). Kuzey Amerika verileri baz alınacak olursa; kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin sıklığı Tablo 2.3'de gösterilmiştir (28).

Tablo 2.3. Kan kültürlerinde izole edilen *Candida* türlerinin sıklığı.

Candida Türü	Yetişkin hastalar (%)
<i>Candida albicans</i>	44-71
<i>Candida glabrata</i>	9-24
<i>Candida parapsilosis</i>	8-13
<i>Candida tropicalis</i>	7-19
<i>Candida krusei</i>	0-2
Diğer	<1

C. glabrata, örneğin Kuzey Amerika gibi bazı bölgelerde *C. albicans*'dan sonra 2. sırada kandidemi etkeni olarak izole edilmekte ve potansiyel olarak dirençli bir tür olarak önem kazanmaktadır (70, 71). Özellikle ileri yaşlarda, kanser hastalarında sık görülürken, çocuk yaş grubunda ise az rastlanmaktadır (72). Kateter kullanımının artması ve profilakside azol kullanımına bağlı olarak *C. glabrata* ilişkili enfeksiyonların gelişebileceği düşünülmektedir.

C. parapsilosis Kuzey Amerika hariç diğer coğrafik bölgelerde, *C. albicans*'dan sonra ikinci sırada görülen etkindir (70). Yenidoğan ve çocuk yaş grubunda önemli bir etkindir, deri florasında bulunur ve damar içi kateteri olan hastalarda sorun oluşturur (72). Fungal endokarditte önemli etkindir.

C. tropicalis Latin Amerika'da diğer bölgelere göre daha fazla görülmektedir. Özellikle nötropenik hastalarda gastrointestinal sisteme kolonizasyonun ardından %80'lere çıkan kandidemi riski vardır (72, 73). *C. tropicalis* etken olarak daha çok hematopoetik malignansiler, diyabet ve embolik deri lezyonları ile birlikte anılmaktadır. Ayrıca yüksek mortaliteyle giden yaygın enfeksiyonlara neden olduğu ve hematolojik malignitesi olan hastalarda, *C. albicans*'a göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. *C. glabrata* ve *C. tropicalis*, nötropenik hastalar, hematolojik ya da solid organ malignitesi olan hastalarda en yaygın görülen kandidemi etkenleridir (28).

C. krusei ise flukanazol profilaksisi alan ve KİT olan hastalarda en sık görülen kandidemi etkenidir (28). Bu durumlar dışında nadir görülen kandida türüdür, flukonazole intrinsek dirençli olması, tedavide sık kullanılan amfoterisin B ve flusitozine de azalmış duyarlılığa ve yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle önemlidir (72).

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda kandidemi olgularında tür dağılımı bakıldığında *C. parapsilosis*, *C. albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (74, 75, 76, 77, 78, 79).

Türkiye'de değişik bölgelerdeki üniversite hastanelerinde yapılan çalışmalarda nozokomiyal kandidemi etkenleri sırasıyla en sık *C. albicans*, *C. parapsilosis* veya *C. tropicalis* hemen arkasından da sıklık sırasıyla *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. guilliermondii* olduğu saptanmıştır (74, 79, 80).

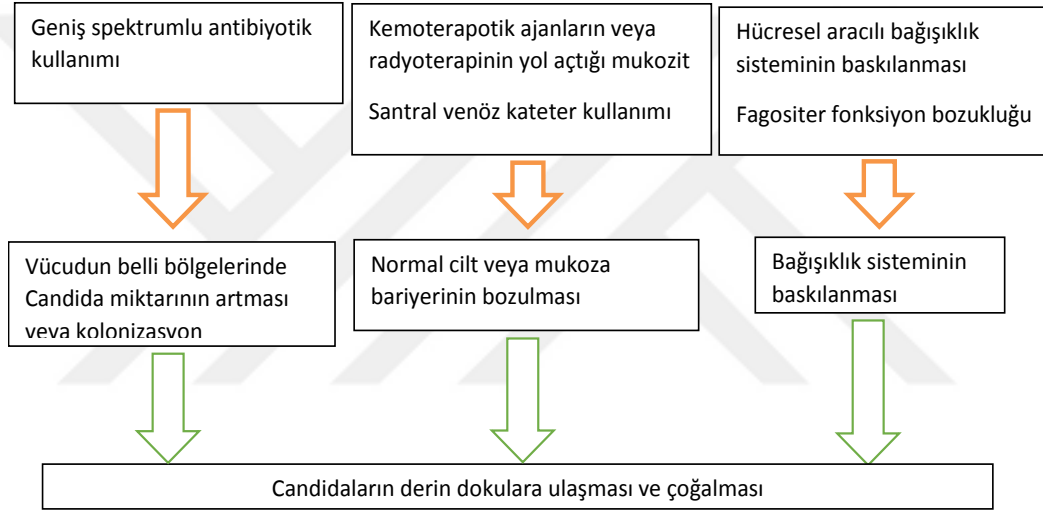
2.1.3. Patogenez

Deri ve mukozal epitel hücreleri mekanik ve kimyasal bariyerler olarak mantarlara karşı doğal savunmada etkin rol oynarlar (81). *Candida* türlerinin invazyonunun engellenmesinde, sağlam deri en etkili bariyer görevi görür. Cildin bütünlüğünü bozan intravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar gibi her bir durum sağlıklı bireylerde bile, cildi bu mantarlara karşı savunmasız hale getirir. Kobaylarda vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasında olan yanıklarda ve dalak iskemisi gibi durumlarda fungal translokasyonun arttığı gösterilmiştir. Maya hücreleri bir kez lamina propriaya ulaşınca lenfatiklerde ve kan damarlarında serbest halde veya makrofjlarda saptanabilmektedir (61, 82). Gastrointestinal mukoza *Candida* türlerinin kan dolaşımına geçişinin önlenmesinde mekanik bariyer görevi görmektedir. *Candida* türlerinin intrinsik motilitesi olmadığı düşünülmekte, yalnız immun sistemi intakt kişilerde ağızdan alındıktan sonra bağırsak lümeninde transloke olabileceği bilinmektedir (83). Deri ve mukozal epitel hücreleri dışında *Candida* türleri ile yarışmaya giren doğal barsak bakteri florası lokal koruyucu mekanizma olarak görev yapmaktadır (61, 84).

Gastrointestinal kanaldaki bakteriyel mikroflorayı kullanılan antimikrobiyal ilaçlar elimine eder, mantarların seçilip çoğalmasına neden olurlar, böylece yatan hastalarda invazif hastalığın oluşumuna neden olurlar. Cilt ve mukoza tutulumunun sık olduğu bölgeler; eller, perine, vücudun katlantı bölgeleriyle vulvavaginal bölgeler gibi nemli bölgelerden oluşmaktadır (61).

İnvazif kandidoz gelişiminde üç aşama bulunmaktadır. Birinci aşama, vücudun belli bölgelerinde *Candida* miktarının artması veya kolonizasyonudur. Bu durum genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması sonucu ortaya

çıkmaktadır. İkinci aşama, olağan cilt veya mukoza bariyerlerinin bozulmasıdır. Daha çok kemoterapotik ajanlara veya radyoterapiye bağlı mukozit tablosunun gelişmesi ve santral venöz kateter kullanımı nedeniyle oluşmaktadır. Üçüncü aşama bağışıklık sisteminin bir şekilde baskılanmasıdır. Hücresel bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda invazif *Candida* enfeksiyonları daha nadir görülürken nötropenik hastalarda olduğu gibi bağışıklık sisteminin fagositer fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda *Candida*’lar derin dokulara yerleşir ve burada çoğalırlar (28, 61). İnvazif kandidoz patogenezi Şekil 2.1’de gösterilmektedir (79).



Şekil 2.1. İnvaziv kandidoz patogenezi (79).

Organizma bariyerleri aşılıp kan dolaşımına geçtiğinde, polimorfonükleer lökositler (PNL) hem yalancı hiplerde hasar oluşturur, hem de blastosporları fagosite ederek savunmada rol oynarlar (85, 86, 87). PNL’ler yani nötrofiller *C. albicans*’ın oluşturduğu sistemik enfeksiyonlara karşı çok önemli bir savunma faktörüdür (61, 85). In vitro deneylerde insan kanının *Candida*’yı öldüren bir aktivitesinin bulunduğu ve bunun doğrudan doğruya lökositlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Hastalığın veya ilaçların neden olduğu ciddi granülositopeni durumlarında invazif kandidoz gelişmesi, granülositlerin savunma sisteminde önemli rol oynadığını desteklemektedir. PNL’lerde bulunan majör fungisidal mekanizma oksidatif mekanizmadır. Oksidatif mekanizma nötrofilin bazı potent

oksidanları sentez etmesiyle karakterlidir. Bu oksidanlar arasında, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorik asitler ve kloraminler sayılabilir. PNL'lerin hipoklorik asit ve kloramin sentezi, yine kendisinde bulunan miyeloperoksidaz (MPO) enzimi aracılığıyla olur. MPO, klorid iyonunun hidrojen peroksit tarafından oksidasyonunu katalize eder. Monosit ve nötroflerin miyeloperoksidazının veya hidrojen peroksit ve süperoksit anyon yapımı yoksa *Candida* türlerinin etkili bir şekilde öldürülmesi engellenmiş olur. Böylece miyeloperoksidaz enziminin intrasellüler öldürme de majör mekanizmayı oluşturduğunu göstermektedir. Buna karşın oksijen indirgenme yollarında bozukluk olan kimi hastaların fagositleri diğer maya ve hifaları öldürmekte normale yakın etkinlik gösterebilmektedir. Bu durum farklı mekanizmaların da antifungal yanıtta yer alabileceğini düşündürmektedir. Nötrofil hücre dışı kapıları *C. Albicans*'ın maya ve hifa formlarını yakalayıp öldürür (88).

Monosit, eozinofil ve trombositlerin de *Candida*'ları öldürme yetenekleri bulunmaktadır (89, 90).

Doğal öldürücü (NK) hücrelerin *Candida*'ları öldürme yeteneklerinin olduğu bilinmektedir (61, 91).

Mannan, lenfositleri indükleyen en önemli antijen olarak dnyssel kanıtlarla tespit edilmiştir (61, 92). Lenfositlerdeki C tip lektin reseptör (CLRs) candidalardaki mannanın bağlandığı en önemli reseptördür (93, 94).

Hümmoral immüitenin rolü *Candida*'ların neden olduğu enfeksiyonlara karşı savunmada iyi tanımlanamamıştır. Hipogamaglobulinemi ve Ig A defekti gibi hastalıklarda ciddi mantar enfeksiyonu gözlenmemiştir. Dissemine kandidozda immunglobulin G ve opsonizasyonu arttıran diğer bileşenler seumda yüksek oranda tespit edilmiştir. Blastosporların optimal opsonizasyonu için komplemanlar in vitro ortamda gerekli olduğu gösterilmiştir (95). Mantarların fagositozunda kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerinde bulunan C3 reseptörünün rol aldığı bilinmektedir (96).

Dissemine hematojen kandidozla karşı normal konak savunmasında sitokinler [tümör nekrozis faktör (TNF)- α , IL-1, IL-6, IL-18 vb] ve lökosit adezyon molekülleri [intrasellüler adezyon molekülü (ICAM) 1 gibi] temel rol oynadığı saptanmıştır (97, 98, 99, 100). Kolonizasyonda ve kandidoz

patogeneğinde önemli faktörler; *C. albicans*'ın farklı konak dokularına yapışma yeteneği ve vücutta bulunan yabancı cisimlere implante olma yeteneği olarak kabul edilmektedir.

Candida'lara karşı yanıtta PNL ve MNL, keratinositler, dendritik hücrelerin yanı sıra; yardımcı T hücresi (Th1) kaynaklı yanıt da meydana gelir (81, 101).

2.1.4. *Candida* türlerinde antifungal ilaçlar ve direnç mekanizmaları

Mantarlar, değişik mekanizmalarla antifungallere direnç geliştirebildiği gösterilmiştir. Günümüzde aktif kullanılan antifungaller, floro-pirimidinler (flusitozin), polienler (amfoterisin B; konvansiyonel ve lipid formları), alilaminler (terbinafin), azoller (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ve ekinokandinler (mikafungin, kaspofungin, anidulofungin)'dir (102, 103).

Kullanılan antifungal ilaçlara karşı direncin birçok tanımı bulunmaktadır. Klinik pratikte in vitro direnç ile klinik direnç arasındaki farkı ortaya koyabilmek önemli bir durumdur. Üç farklı in vitro direnç vardır. Primer direnç, suş antifungal ajan ile hiç karşılaşmadığı halde gözlenen dirençtir. Sekonder veya kazanılmış direnç, ilaca maruziyet sonrası gelişmiş dirençtir. Doza bağımlı direnç ise yüksek dozlar ile aşılabilen dirençtir (104, 105).

Klinik direnç, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen enfeksiyonun devamı ya da ilerlemesi olarak tanımlanabilir. Uzun süren derin immün yetmezlikli durumlar (AIDS, nötropeni vb) veya enfekte yabancı cisim varlığı durumlarında görülmektedir (104).

Antifungal direnç organizmadan organizmaya geçmez. Kandidalara bağlı enfeksiyon ya da kolonizasyon durumunda antifungale maruz kalma sonucunda direnç gelişmektedir (106, 107, 108, 109, 110). Bu nedenle kandidemili hastalarda hızlıca tür tayini yapılması ve spesifik ve yeterli antifungal tedavi verilmesi gerekmektedir. İmmün yetmezlikli kandidemi olgularında görülen yüksek mortalite nedeniyle antifungal ilaçların daha yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımı sonucu özellikle triazollere dirençli kökenler ortaya çıkmakta ve direncin tanımlanması, erken ve uygun tedavinin sağlanması açısından giderek daha da önem kazanmaktadır (111, 112, 113).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar ve direnç mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

Amfoterisin B ve lipid formülasyonları

Amfoterisin B (AmB), lipofilik polien hidrokarbon zinciri ile hidrofilik özellikte, aynı zamanda polihidroksil zinciri bulunduran amfoterik özellikte bir bileşiktir. Amfoterisin B fungisidal etkinliğini mantarların hücre membranında bulunan ergosterole geri dönüşümsüz olarak bağlanması sonucu göstermektedir. Ergosterole bağlanmasının neticesinde membran ozmotik bütünlüğü bozulur, membranda delikler açılır ve böylece intrasellüler magnezyum, potasyum, şeker ve diğer metabolitlerin hücre dışına çıkmasına ve mantarın ölümüne neden olur (114). AmB'nin memeli membranında bulunan kolesterole az da olsa bağlanabilme özelliği vardır. Yan etkilerinin bir kısmından bunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmanın dışında, AmB oksidatif hasara neden olarak da antifungal etkiye sebep olduğu öne sürülmüştür (115). Mantarlar az oranda membrandaki ergosterol içeriğini azaltırlar ya da ergosterole bağlanma noktasını değiştirirler ve bu şekilde AmB'ye direnç gelişebilir (polien direnci). *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* de Amfoterisin B'ye doğal direnç bulunmaktadır (116). Amfoterisin B'ye karşı kazanılmış direnç oluşumu az görülmektedir. Genellikle bu durum kanser hastalarından izole edilen *Candida*'larda, inatçı ve tekrarlayan sistemik mantar enfeksiyonları tedavisinde kullanılması, amfoterisin B'nin tekrarlayan dozlarda verilmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kanser hastalarında tespit edilen *Candida* türlerinin amfoterisin B için MİK değerleri, kontrol grubundan alınan ve kolonizasyona neden olan izolatların MİK değerleri ile karşılaştırıldığında ilk grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (117, 118, 119).

Lipid formülasyonlarının uygulama alanına girmesi, Amfoterisin B'nin terapötik indeksinin iyileştirilmesinde önemli bir adım olmuştur. Bu bileşikler, Amfoterisin B'nin toksisitesinin azaltılması ve daha yüksek dozların verilmesine olanak sağlanması amacıyla geliştirilmiştir. Başlıcaları şunlardır;

- Amfoterisin B Lipid Kompleksi
- Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon
- Lipozomal Amfoterisin B
- Lipid Emülsiyonunda Amfoterisin B

Triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol)

Triazol bileşikleri üç nitrojen bulunduran azol halkası içermektedirler. Bütün azol bileşiklerinin antifungal etki mekanizması sitokrom P-450 14 α -demetilaz enziminin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir (120). Bahsi geçen enzim, lanosterolden ergosterol sentezinde rol oynayan enzimdir. Mantar hücre membran sentezi ergosterol sentezinin inhibe olmasıyla sonlanmış olmaktadır. Azol grubu antifungal ajanlara direnç gelişimi önemli bir sorun oluşturmaktadır. Direnç mekanizmaları, C -14 α -demetilaz enziminde değişme veya artması durumunda ve efluks pompası ile ilacın dışa atılımının artması sonucunda gelişmektedir. Bahsedilen enzim ERG11 geninin bir ürünüdür, gende oluşan bazı değişikliklerin direnç gelişme mekanizması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu değişiklikler geni kodlayan bölgedeki nokta mutasyonlar sonucunda, genin aşırı ekspresyonu, genin çoğalması ve gende konversiyon olması ya da mitotik rekombinasyon gelişmesi şeklinde olmaktadır (116, 121). *C. krusei* azol grubu ajanlara doğal dirençli olduğu bilinmektedir. Bunun dışında çoğu *C. glabrata* türü de doza bağımlı duyarlı ya da doğal dirençli olarak tespit edilmiştir (106, 116). Triazoller ile uzun süreli profilaksi tedavisi alan HIV ile enfekte hastalardan izole edilen *C. albicans* türlerinde kazanılmış azol direnci sık olarak saptanmıştır (122, 123, 124).

Flukonazol

Flukonazole *C. krusei* değişmiş Sitokrom p450 enzimi ile intrinsek dirençlidir (125) ve bazı *C. glabrata* türleri direnç geliştirebilir (106, 116). Flukonazol diğer *Candida* ve *Cryptococcus* cinsi gibi diğer mayalar ile bazı küf mantarlarına etkilidir. Oral ve parenteral uygulama yapılabilir. Flukonazolün tedavi ve profilakside yaygın şekilde kullanımı, direnç gelişebileceği endişelerini doğurmuştur. Uzun süreli düşük doz flukonazol tedavisi alan HIV ile enfekte hastalarda gelişen orofarengiyal kandidozda, flukonazole adım adım direnç geliştiği bilinen bir gerçektir.

Flukonazole uzun süre maruz kalma CDR efluks pompasını indükler ve pan-azol direncine neden olabilir (113, 126).

İtrakonazol

İtrakonazol, oldukça geniş bir antifungal etki spektrumunu olan azollerdendir. *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *C. neoformans*, *Trichosporon* türleri, dermateöz küf mantarları ve termal dimorfik mantarlardan *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* ve *Paracoccidioides brasiliensis* 'e etkili olduğu bilinmektedir (127).

Vorikonazol

Vorikonazol, flukonazolün yapısındaki bir triazolün yerini fluoroprimidin alması ve propanol temel iskeletine bir metil grubunun eklenmesiyle elde edilmiştir. Bu yapısal değişiklikler sonucunda hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici aktivitesi artmış ve spektrumu genişlemiştir (128, 129). Vorikonazol, *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil olmak üzere *Candida* türlerine etkilidir. Hem oral hem de parenteral formülasyonu vardır (130).

Posakonazol

Posakonazol itrakonazolün hidroksillenmiş analogudur. Flukonazole dirençli kökenler dahil bütün *Candida* türlerine etkilidir. Sadece oral formu vardır. Profilakside flukonazole alternatif olarak kullanılabilir (131).

Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin)

Geniş etki spektrumuna sahip olan lipopeptit yapısında bileşiklerdir. Ekinokandinler, diğer antifungallerden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Diğer tüm antifungallerin hücre membranında etkili olmasına karşın, ekinokandinler hücre duvar yapısına giren beta-glukan sentezinde rol oynamaktadır. β -(1,3)-D glukan sentezini inhibe ederler ve mantarın hücre duvarı sentezinin oluşmasını engel olmaktadır. Memeli hücresi 1-3 α -glukan içermediğinden mantarlara seçici toksik etkilidir (116, 132). Bu grupta anidulofungin, kaspofungin ve mikafungin olmak üzere üç antifungal bulunmaktadır. Her üç bileşik de benzer etkinlik spektrumuna sahiptir. Standart dozlarda azollere ve AmB'ye dirençli suşlar dahil *Candida* ve *Aspergillus* türlerine çok etkilidir. *C. parapsilosis* için yüksek MİK değerleri olması nedeniyle daha az etkili olduğu düşünülmektedir (6).

Çoğunlukla hedef enzim olarak bilinen glukon sentetaz enzimini kodlayan genlerdeki ve bu enzimle etkileşimde olan proteinlerde oluşan mutasyonlar sonucunda in vitro direnç oluşur. CDR2 geni eflüks pompası geni olarak bilinir ve bu geni aşırı eksprese eden bazı *C. albicans* türleri için kaspofungine karşı direnç sergileyebileceklerine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (133).

Ekinokandilere uzun süreli maruz kalma FKS geninde (1-3 β -D glukon sentaz enzim kompleksini kodlayan gen) mutasyona neden olur. Amerika'nın üç büyük transplantasyon merkezinde bu direnç tespit edilmiştir (106, 107, 109).

Kaspofungin

Kaspofungin, 2001'de (ABD), 2003'te Türkiye'de lisans almıştır. Aminoasit yapısında hekzamer, suda eriyebilen, geniş spektrumlu yeni bir antifungaldir (134). Oral emilimi (<%2) düşüktür. 1-3 β -D glukon sentaz inhibisyonu ile hücre duvarında balonlaşma ve hücre lizisine sebep olur (135).

Yan etki az ve nadir olmakla birlikte etkiler mantar hücre duvarı için özgüldür. Histamin deşarjı; kızarıklık, ateş, bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmedir. Alerjik tipteki yan etkileri en sıktır. Ancak siklosporin ile kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kaspofungin triazol direnci olan türleri de kapsayacak şekilde çoğu *Candida* türlerine fungisidaldir. *Aspergillus* türlerine de fungistatik olduğu gösterilmiştir (135).

Mikafungin

Mart 2005'de FDA tarafından özofagiyal kandidoz tedavisi ve kök hücre transplant alıcılarında (HSCT) uygulanan hastalarda *Candida* profilaksisinde onay almıştır. Preklinik çalışmalar azole dirençli *C. albicans* dahil tüm *Candida* türlerine ve *Aspergillus* türlerine etkili olduğunu göstermiştir (135).

Anidulofungin

Mikafunginin aksine yavaş olarak nonenzimatik parçalanmaya uğrar. Karaciğer bozukluğunda mikafunginde olduğu gibi doz ayarlanması gerekmez (135).

Antimetabolitler (Flusitozin)

Flusitozin florlanmış bir primidin analogudur. Antifungal ilaçlardan tek antimetabolit olan ilaçtır. Primidin metabolizmasını bozar ve sonuçta mantar hücresinde DNA, RNA ve protein sentezini engellemiş olur. *C. albicans*'ların %10 kadarı flusitozine doğal dirençlidir, duyarlı olanların da %30'u tedavi sırasında direnç kazanmaktadır. Bu nedenle kandidemi tedavisinde flusitozin monoterapisi nadiren kullanılır. Flusitozin'e direnç, 5 flusitozini 5-florourasile dönüşümü sağlayan sitozin deaminaz, nükleik asit sentezinde önemli olan urasil fosforiboziltransferaz ya da iki püri-sitozin permeaz gibi enzimlerin birinde gelişen mutasyonla ilişkilendirilmektedir (136, 137).

2.1.5. İnvazif *Candida* enfeksiyonları ve tipleri

Candida türleri basit mukozal kolonizasyondan, çoklu organ tutulumuyla da gidebilen ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida* enfeksiyonları kendi içinde yüzeysel (oral kandidoz, primer kutanöz kandidoz, onikomikoz, kronik mukokutanöz kandidoz, *Candida* özefajiti, *Candida* vulvovajiniti ve balaniti,) ve invazif *Candida* enfeksiyonları (kandidemi, akut ve kronik yaygın kandidoz, santral sinir sistemi enfeksiyonları, endokardit, endoftalmit, gastrointestinal kandidoz, pulmoner kandidoz, üriner sistem enfeksiyonları ve osteomyelit) olarak iki gruba ayrılabilir (138).

İnvazif kandidoz ise akut invazif kandidoz, kronik invazif kandidoz ve kandidemi olmak üzere 3 başlık altında sınıflandırılmaktadır (28). Son yıllarda invazif *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır (5).

Kandidemiyi de içeren invazif *Candida* enfeksiyonları, gelişmiş ülkelerde görülen invazif fungal enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer almakta olup %47'ye varan atfedilen mortaliteye sahiptir (28).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının mortalite oranı erişkinlerde %15-25, yenidoğan ve çocuklarda ise %10-15 olarak bildirilmektedir (139, 140).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının maliyeti de son derece yüksektir. Ayrıca hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu tespit edilmiştir (28). Bu durumlar göz önünde bulundurulacak olursa *Candida* enfeksiyonlarının klinik tanılarının iyi değerlendirilmesi ve doğru olarak tanımlanması gerekmektedir.

2.1.5.1. Akut invazif kandidoz

Akut invazif kandidoz n topenik hastalarda fulminan seyirli, hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Bu hasta grubunda ampirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen persistan ateş şeklinde seyretmektedir. Sıklıkla kandidemi eşlik etmekte ve beraberinde çoklu organ tutulumu bulunmaktadır (141).

Kandidemi, akut invazif kandidoz'da çok önemli bir bulgudur, fakat duyarlılığı düşüktür. Kan kültürü pozitiflik oranlarının %50-70'lerde olduğu bildirilmektedir. Duyarlılığı yüksek bir tanı testi bulunmaması nedeniyle antemortem tanı oranları %15-40 olarak bildirilmektedir (28, 142). Akut invazif kandidoz tanısı için en az iki i  organında klinik, patolojik veya kültürlerle kanıtlanan *Candida* enfeksiyonu saptanması gereklidir (143).

 nvazif kandidoz zaman zaman kandidemi ile e  anlamlı olarak kullanılmaktadır (144).

Bağışıklık sistemi baskılanmamı  kritik hastalarda kesin tanımlamalar olmamakla birlikte, invazif kandidoz, kandidemi ve sistemik (dissemine) kandidoz gibi yakın fakat farklı iki klinik tabloyu tanımlamaktadır (144).  nvazif kandidoz, kandidemi ve dissemine kandidoz ile birlikte endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarını da içermektedir. Özofagus ve orofarenks kandidozu ise invaziv kandidoz kapsamı içine girmemektedir (28).

2.1.5.2. Kronik yaygın kandidoz

Kronik yaygın kandidoz hepatosplenik kandidoz olarak da adlandırılan, uzun süre n topenik seyreden kanser hastalarında görülen klinik bir tablodur (141). Kronik invazif kandidoz'da temel mekanizma kandidemi olup, uzun süreli n topeni ve gastrointestinal sistem mukozasının harabiyeti sonucu bağırsak florasındaki *Candida* türü mikroorganizmaların lokal invazyonuna ve ardından hepatosplenik kan dolaşımına geçerek karaciğerde enfeksiyon yapması durumudur (83). Yalnız hastalığın karaciğer ve dalakla sınırlı olmadığı bilinmesi nedeniyle hepatosplenik kandidoz terimi doğru kabul edilmemektedir. N topeni düzeldikten sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşin devam etmesi, karın ağrısı, bulantı-kusma gibi abdominal şikayetler ve bulguların eşlik

ettiği hastalarda, ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılması sonucu dalak ve/veya karaciğerde periferik yerleşimli, küçük, hedef tahtasına benzetilen (öküz gözü) lezyonların olması tanı koydurucudur. Kronik enfeksiyon çoğunlukla akut yaygın kandidozun bir sonucu olarak görülmektedir. Diğer taraftan, immün sistemin bozulması durumunda kronik sendrom akut enfeksiyona dönüşebilir (145).

2.1.5.3. Kandidemi

Bir hastada klinik olarak enfeksiyon belirti ve bulgularının bulunması ve en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesi durumu kandidemi olarak tanımlanır (146). Genel durumu kötü, steroid tedavisi alan ve üremik olan hastalarda klinik belirti ve bulgu olmasa da kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesi anlamlı olarak kabul edilmektedir (146). Kandidemi tanısı ve tedavisi zor, yüksek mortaliteye sahip önemli bir klinik tablo olarak değerlendirilmektedir (28).

2.1.6. İnvazif kandidoz enfeksiyonlarının risk faktörleri

Fungal enfeksiyonların savunma faktörleri azalmış konak, çevresel koşullar, çeşitli faktörlere bağlı oluşan seçici baskılar ve etkenler arasındaki dinamik bir etkileşim sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (147).

Fungal hastane enfeksiyonları için en sık tanımlanmış risk faktörleri, hastanın yaşı, kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı ve süresi (148) hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, kortikosteroid alımı, kemoterapi, hematolojik veya solid organ maligniteleri, diyabetes mellitus, renal yetmezlik, önceden var olan kandida kolonizasyonları, total parenteral nütrisyon, intravenöz kateter veya santral venöz kateter kullanımı (149), nötropeni, cerrahi operasyon; özellikle komplike gastrointestinal kanal cerrahisi, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz, malnütrisyon, diyare, yanık olarak belirtilmiştir (146, 150). Akut pankreatitin yeni saptanan önemli bir risk faktörü olduğu ve yaklaşık %25 oranında kandidozla komplike olduğu bildirilmiştir (151).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının yüksek mortalitesi nedeniyle yüksek riskli hastaların önceden saptanarak, preemptif veya profilaktik yaklaşımların belirlenmesi gereksinimi önemle vurgulanmaktadır (6, 152). Çünkü sağ kalıma etkili faktörün erken tedavi olduğu belirlenmiştir. Ancak erken tedaviyi yönlendirecek tanısal testler yeterince duyarlı değildir (153).

Yapılan çalışmalar sonucunda invazif *Candida* enfeksiyonu ile ilişkili tanımlanmış önemli risk faktörleri saptanmıştır. İnvazif kandidoz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo 2.4’de gösterilmiştir (5, 28, 144, 146, 154, 155).

Tablo 2.4. İnvazif kandidoz için risk faktörleri.

Diabetes melitus
Kronik böbrek yetmezliği
Yüksek Apache 2 skoru
Malignite varlığı
Yoğun bakımda kalış süresi
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
KOAH
Kalp yetmezliği
Parenteral nutrisyon alımı
Steroid kullanımı
İmmünsüpresif ilaç kullanımı
Kemoterapi
Nötropeni ($< 500 /\text{mm}^3$)
Mekanik ventilatör
Santral venöz kateter
Üriner kataterizasyon
Abdominal cerrahi
Ağır Akut pankreatit
Transplantasyon
<i>Candida</i> türleri ile kolonizasyon

İnvazif kandidozlu olgular irdelendiğinde yarından fazlasının yoğun bakımda yatan hastalar olduğu ve hemen hemen hepsinde bir veya birden fazla risk faktörünün olduğu görülmüştür. En önemli risk faktörü ise yoğun bakımda kalış süresi olup kandidoz ile ilişkili çalışmaların çoğunda en yüksek insidansa 10. gün civarında ulaştığı saptanmıştır. Genellikle *Candida* kolonizasyonunda da sekizinci günden itibaren artış olduğu bildirilmektedir (28, 156).

Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yapılmış kandidemi çalışmalarında bağımsız risk faktörleri olarak önceden cerrahi operasyon geçirilmesi, akut böbrek yetmezliği ve parenteral nütrisyon tedavisi olarak saptanmıştır (146).

Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* enfeksiyonu gelişimi açısından uzun süre antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalığın ağırlığı ve *Candida* kolonizasyonunun yoğunluğu, santral venöz kateter gibi vasküler kateter varlığı önemli bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmektedir (5). Buna karşılık *Candida* ile kolonizasyon olmamasının negatif prediktif değeri hemen hemen %100 olarak bulunmuştur (157). Kolonizasyon orofarenks, mide, trakeal aspirat ya da idrarda *Candida* türlerinin varlığı olarak tanımlanır (158, 159). Ardışık olarak 2 hafta *Candida* pozitif kültürlerin devam etmesi durumunda persistan kolonizasyon olarak tanımlanmaktadır (60). Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi sayesinde bulunabilir Kolonizasyon indeksi, hastadan alınan kolonize olmuş vücut bölge sayısının toplam alınan örnek sayısına oranını gösterir ($CI = \text{kolonize vücut bölgesi sayısı} / \text{hastadan alınan toplam örnek sayısı}$). Kolonizasyon indeksi yüksek saptanan hastalarda bir sonraki aşamada kandidemi geliştiği tespit edilmiştir (157). Bazı araştırmacılar, klinik açıdan şüpheli vakalarda, iki ya da daha çok vücut bölgesinde kolonizasyon bulunması durumunda, invazif kandidoz tanısı için yeterli olduğunu ve antifungal tedavinin hemen başlanması gerekliliğini vurgulamaktadır (160, 161, 162). Bu bulgular duyarlılık ve özgüllük oranı açısından düşüktür. Kolonizasyon indeksi ve risk faktörlerinin birlikte kullanımıyla oluşan “*Candida* Skoru” > 2,5 ise invazif kandidoz gelişimi için yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. *Candida* skorlaması Tablo 2.5’de gösterilmiştir (60). Tortorano ve arkadaşlarının (163) yaptığı çalışmada, kandidemi gelişimi için *Candida* türleri ile kolonizasyonun önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu, yoğun bakımdaki hastaların ise %59’unun kolonize olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.5. *Candida* skorlaması.

Risk Faktörleri	Skorlama Puanı
Total parenteral beslenme	1
Cerrahi girişim	1
Multifokal <i>Candida</i> kolonizasyonu	1
Ağır sepsis	2

Sims ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir derleme makalede bazı *Candida* türleri ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (44). Buna göre albicans dışı *Candida* türleri ve risk faktörleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Albicans dışı *Candida* türleri ve risk faktörleri.

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

Malignitesi olan hastalarda; kanser kemoterapisi almış olması, uzun süre hastane yatışının olması, çeşitli antimikrobial tedaviler almış olması nedeniyle kandidemi risk artmıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde kandidemili hastalarda yapılan bir çalışmada, ileri yaş ve solid tümör varlığının albicans dışı *Candida* enfeksiyonları açısından istatistiksel olarak önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (17).

Yapılan bazı çalışmalara göre hastane kaynaklı kandidemili hastalar için en güçlü risk faktörü hastaya uygulanmakta olan antibiyotik sayısı olduğu belirlenmiştir. Hiç antibiyotik kullanmayan ya da maksimum iki antibiyotik kullananlarda, üçten fazla sayıda antibiyotik kullananlara göre kandidemi riski, 12,5 kat daha düşük tespit edilmiştir (164).

Hastanede yatmakta olan hastalarda kandidüri saptanması, kandidemi için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda kandidüri saptanan olguların %10’unda kandidemi ile ilişkili bulunmuştur (165).

2.2. *Candida* Enfeksiyonlarının Tanısı

İnvazif fungal enfeksiyonların erken ve doğru tanısı, erken antifungal tedavi başlanmasını sağlamak, gereksiz antifungal kullanımı ve toksik etkilerini önlemek açısından önemlidir (166, 167). *Candida* enfeksiyonlarının tanısında klinik örneklerin direk ya da boyanmış olarak mikroskopik inceleme yapılması ve mantarların üremesini böylece tanımlanmasını sağlayan kültür yöntemleri uygulanmaktadır (6).

2.2.1. Mikroskopik inceleme

Candida'lar 3-6 µm büyüklüğünde olan, oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler şeklinde görünmektedirler. Gram boyama yöntemiyle boyandıklarında Gram pozitif olarak boyanmaktadır. Kandidoz tanısında steril bölgelerden alınan örneklerde maya hücrelerinin tespiti önemlidir fakat duyarlılığı düşük olarak saptanmıştır. Direkt alınan örneklerde mantar elemanlarının görülmesi, klinisyene hızlı bir ön bilgi verilmesini sağlamış olur. Bazı durumlarda, yalnızca alınan direkt örnekte mantar hücrelerinin tespiti tanıda yeterli sayılabilir. Bazen kültür sonuçlanmadan da tedavi düzenlenebilir. Epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlamak için mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılır, mantarların daha kolay tespitini sağlar. Işık ya da faz-kontrast mikroskobunda incelenir. Işık yoğunluğu azaltılınca maya ve hifler daha iyi şekilde görünür. Mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna konulursa mantar hücre duvarı daha iyi görülebilir. Mantarların tespitinde kalkoflor beyazı ile boyama da duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskobuna ihtiyaç duyulur. Maya hücrelerinin gerçek hif ya da psödohif yapıları kullanılan filtreye göre tebeşir beyazı ya da parlak elma yeşili renginde refle vermektedir. Gram boyama ve germ tüp testi kalkoflor beyazına alternatif boyama yöntemleridir. Germ tüp testi, *C. albicans*'ın serumda 37°C'de 90 dakika inkübe edildiğinde hif oluşturma özelliği nedeniyle *albicans* dışı *Candida*'lardan ayrılmasını sağlayan test olarak bilinir (168). *C. albicans*'ların %90'ından fazlasında bahsedilen sürede germ tüp (gerçek hif) oluşur. Hif, psödohif ve Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar)'nın gösterilmesi, doku invazyonunun

yani infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir (169) ancak tanı konulmasını sağlamaz (170). Doku incelenmesinde periyodik asit-schiff (PAS), hematoksilen eozin ve Gomori'nin metenamin gümüş boyasının tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir. *Candida* türleri dokuda en iyi PAS ve methenamin gümüş boyası ile görülmektedir. Derin dokulardan alınan biyopsi örneklerinde maya hücrelerinin tespiti kandidozun kesin tanısını sağlamaktadır (170).

2.2.2. Kültür

Candida enfeksiyonlarına tanı konabilmesi ve etkenin belirlenmesi için mantarların kültürde üretilmesi çoğu durumda zorunludur. Yalnız invazif kandidozda kültür duyarlılığının %50 civarında olduğu bilinmektedir (29). *Candida* türleri hem normal flora elemanı, hem de patojen olabilmektedir. Bu nedenle bütün kültür sonuçları hastanın klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (6, 171, 172). İnvazif kandidozdan şüphelenilen hastalardan orofarinks, balgam, dren yerleri, idrar, dışkı ve kan kültürlerinin incelenmesiyle başlamaktadır. Alınan her örnek çoğunlukla bir seçici, bir de seçici olmayan (sabouraud dekstroza agar, beyin-kalp infüzyon agar gibi) besiyerine ekim yapılır. *Candida* 'ların izolasyonu ve tanımlanmasında kromotogenik besiyerleri (*Candida* DI, CHROMagar *Candida*, BD CHROMagar *Candida*) sıkça kullanılır ve bu besiyerleri albicans ile albicans dışı *Candida* 'ların birbirinden ayrımını sağlar.

Son zamanlarda kullanıma giren lizis sentrifüjasyon yöntemiyle radyometrik yöntemle göre kandidemini daha yüksek bir duyarlılıkta ve daha çabuk saptandığı gösterilmiştir (173). Lizis santrifüjleme yöntemi ve otomatize kan kültürü sistemlerinin sürekli monitörizasyonu ile *Candida* türlerinin izole edilme oranı yükselmiştir (174). Bactec (BectonDickinson) ve BacT/Alert (BioMerieux) gibi otomatize kan kültürü sistemleri mayaların izolasyonu konusunda diğer sistemlerden daha üstün olduğu belirlenmiştir (175, 176). Kandidemili hastalarda kan kültürlerinin duyarlılığı %50 olup, günümüzdeki yeni yöntemlerle duyarlılık %70 oranında tespitini sağlamıştır (177). İnvazif kandidoz kesin tanısı tutulan organlardan, deri lezyonları ve kas mikropselerinden alınan doku örneklerinden histopatolojik inceleme, Gram boyama incelemesi ve kültür yapılarak

konulabilmektedir. İnvazif kandidoz tanısında mayaların ve hif formlarının histopatolojik olarak dokuda gösterilmesi ve kültürde etkenin üretilmesi altın standart olarak kabul görmüştür (178).

2.2.3. Seroloji

İnvazif kandidoz tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmaması nedeniyle araştırmacılar serolojik testler geliştirmeye yönlenmişlerdir. Serolojik yöntemler, duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama amacıyla kullanıldıklarında, invazif mantar enfeksiyonlarının erken ve hızlı tanısına yardımcı olduğu saptanmıştır (179). Mannan (CAND-TEC, Ramco Laboratories, Inc., Houston) ve mannoproteininin (Bichro-latex albicans) antikorlarını tespit eden testler invazif kandidozların serolojik tanısında kullanılmıştır, ancak bu antikor tarama testleri istenilen başarıya ulaşmamıştır. Sadece kolonizasyon varlığında bile antikorların saptanabilir olması, ayrıca invazif kandidozlu immünsüprese hastalarda bile antikor oluşmaması testlerin duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir (166, 178). Kandidoz olduğu düşünülen hastalarda peş peşe alınan serum örneklerinde antikor titresinin artması enfeksiyon lehine düşünülebilir. Antikor titresindeki artış antijen testleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olabilir (180). İnvazif mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı için serumda ya da vücut sıvı örneklerinde mantar antijenleri veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler daha anlamlıdır. Bu nedenle D-arabinitol, β -D-glukan, mannan ve enolaz araştırılmaktadır (166, 180, 181). Mannan antijen testi günümüzde en sık kullanılan testtir (182, 183). Mannan, enfeksiyon sırasında *Candida* hücre yüzeyinin dolaşıma geçen karbonhidratı olarak bilinir. Dolaşım sisteminden hızla temizlenir, bu nedenle kandaki düzeyi çabuk düşer. Bu durumda dolaşımdaki mannani saptayabilmek için hastadan sık sık kan örneği alınması gerekmektedir. Farklı çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili farklı oranlar gösterilmiştir (184, 185). D-arabinitol bazı *Candida* türlerinin metabolik ürünü olarak tespit edilmiştir. İnvazif kandidozlu hastaların idrarında miktarı artmaktadır. Test sık sık tekrarlanırsa, duyarlılığı ve özgüllüğü yükselir (186). *C. glabrata* ve *C. krusei* bu metaboliti üretmezler, bu nedenle bu etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda

D-arabinitol tespit edilemez (166, 182). Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testi olarak bilinir. Bu test *Candida* türlerine oldukça özgül bir testtir, yüzeysel kandidozlarda saptanmaması da bir avantaj olarak düşünülmektedir (180). Son zamanlarda mantarların hücre duvarındaki 1,3- β -D-glukan serum düzeyinin tespit edilmesi, invazif hastalıklarda yardımcı tanımlayıcı test olarak kullanıma girmiştir. Yalnız kandidoz dışında diğer fırsatçı mantar enfeksiyonlarında da pozitifleşmektedir (187, 188). Bu test, cerrahi yapılmış hastalarda *Candida* ile kolonizasyon varlığı düşünülüyorsa, şüpheli kandidoz durumlarında ampirik tedaviye başlanması açısından yararlı olduğu görülmüştür (101, 189, 190, 191, 192).

2.2.4. Diğer yöntemler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): *Candida* türleri klinik örneklerde PZR gibi moleküler teknikler araştırılmakta, hızlı tanı konulması amaçlanmakta olup standartların oluşturulmasına çaba sarf edilmektedir (173, 193, 194). Bu testin duyarlılığı, invazif kandidozlu hastalarda %95, özgüllüğü %92 olarak sonuçlanmıştır (195). Kan kültüründen daha duyarlı olan bu test, bazı olgularda kan kültürü negatif olmasına rağmen pozitif olabilmektedir. PZR'nin en önemli dezavantajları; standardizasyonun henüz oluşturulamaması ve maliyetinin yüksek olmasıdır (194, 196, 197).

2.2.5. Mantarların differansiyasyonu

Kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'ların tür düzeyinde tiplendirilmesi önemlidir. İnsanlar vücudunda enfeksiyonlara neden olan bazı mantar türleri başlangıçta antifungal ilaçların birçoğuna karşı doğal dirençli olabilir veya kullanım sonrasında direnç geliştirebilir (153).

Candida'ların tiplendirilmesinde, maya kolonilerinin şekli, yüzey ve taban renkleri, mukoid yapıların varlığı, üreme ısıları, ısı toleransı, maya kolonilerinden alınan örneklerin mikroskopik incelenmesinin yanında maya koloni örneklerinin insan veya tavşan serumunda 2-3 saat bekletilmesi ile germ tüp oluşturmalarının değerlendirilmesi önemli olmaktadır. Bunun yanında tür tanımlamasında mısıru agarda morfolojilerinin incelenmesi, karbonhidrat asimilasyonu özelliklerini

gösterilebilen hazır sistemlerin kullanılması, siklohekzimid direnci, fermentasyon özellikleri, nitrojen kullanımı, üre hidrolizi, farklı sıcaklıkta üreme özellikleri değerlendirilmektedir (182, 198).

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının uygun tedavi seçimi çoğunlukla sebep olan etkenin hızlı ve doğru tanımlanabilmesine bağlı olarak değişmektedir. Mesela *C.glabrata* ve *C. krusei* flukonazole dirençli iken, *C. lusitaniae*, amfoterisin B'ye in vitro ortamda dirençli olarak saptanabilmektedir (199, 200).

Pirinç özütü tween 80 agar, mısır unu-tween 80 agar gibi besin içeriği fakir olan besi yerleri, lam kültürü ile *Candida* türlerinin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesini ve bu sayede türlerin birbirinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Mayaların oluşturdukları hif ve psödohifler, blastokonidyalılar, klamidosporelerin yapı ve yerleşimlerine göre tür tayini yapılmaya çalışılır (48).

Wickerham ve oksanografik teknikler fungal patojenlerin identifikasyonunda kullanılan klasik yöntemlerdir, zaman gerektiren ve teknik olarak karışık teknikler olarak bilinmektedir (201, 202). Mantar enfeksiyonlarının insidansında artma olması nedeniyle bu patojenlerin tanımlanması için hızlı ve doğru manuel ve otomatize ticari sistemlerin geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur. ID 32C otomatize sistemi (BioMerieux Marcy l'Etoile, France) genelde Avrupa ülkelerinde kullanılır, API 32C mantar identifikasyon sistemi (BioMerieux Vitec, Inc., Hazelwood, Mo.) Amerika'da en sık kullanılan fungus identifikasyon sistemlerindendir (200, 203).

Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) *Candida*, *Candida* dışı mayalar, bazı küf mantarlarının peptid ve protein ağırlığına göre tiplendirme yapan hızlı ve güvenilir bir metod olarak kullanılmaktadır (204, 205, 206).

2.2.6. Antifungal duyarlılık testleri

Günümüzde yeni antifungal ajanların geliştirilmesi ve bazı mantar türlerinde mortaliteyi etkileyebilecek olan direncin belirlenmesi için antifungal duyarlılık testlerine gereksinim vardır. Antifungal ajanlarla mantar etkileşmesinin in vitro olarak değerlendirilebilmesi ile mikoloji tarihinde önemli bir adım atılmıştır. Bu amaçla “*Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*” tarafından geliştirilen

mikrodilüsyon yöntemi ile bu mikrodilüsyon yönteminin “*European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST)*” tarafınca revize edilmiş hali referans yöntemler olarak kullanılır (207, 208, 209). *Candida* türlerinin çeşitli antifungal ajanlara duyarlılıkları Tablo 2.7’de gösterilmiştir (139).

Tablo 2.7. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları.

Candida türü	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Flusitozin	AmB	Kandinler
<i>C. albicans</i>	D	D	D	D	D	D	D
<i>C. tropicalis</i>	D	D	D	D	D	D	D
<i>C. parapsilosis</i>	D	D		D	D	D	D-OD*
<i>C. glabrata</i>	DBD-R	BD- R	DBD-R	DBD-R	D	D-OD	D
<i>C. krusei</i>	R	DBD-R			D-R	-OD	D
<i>C. lusitaniae</i>	D	D		D	D	D-R	D

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

* *C. parapsilosis* için ekinokandin direnci bilinmemektedir.

Candida türlerinin antifungal duyarlılığının belirlenmesinde makro ve mikrodilüsyon yöntemi, kolorimetrik yöntemler, agar ve buyyon dilüsyon yöntemi ve E-test gibi pek çok yöntem kullanılır.

Agar yöntemleri kolay ve ucuz yöntemler olması nedeniyle avantaj sağlarken, test sonuçlarının inokulum miktarı, inkübasyon süresi, sıcaklık ve iyi eriyememiş antifungal ajanların agara diffüz yayılamaması gibi pek çok faktörden etkilenmesi sorun teşkil etmektedir. Buyyon dilüsyon ile disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı ortak bir çalışmada laboratuvarlar arasında buyyonla yapılan test sonuçları disk difüzyon yöntemiyle yapılanlara göre daha uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Agar dilüsyon yöntemi ile çalışılan flukonazol duyarlılık testi hızlı tarama testi olarak *CLSI* sonuçlarıyla benzer sonuçlanmıştır. Buyyon dilüsyon yöntemi yaygın kullanılan yöntemlerdendir, *CLSI* tarafından standardize edilmiştir. Buyyon dilüsyon testi şuan sadece *Cryptococcus* ve *Candida* türleri için önerilir. Bu testin sonuçları aynı laboratuvar ya da farklı laboratuvarlar arasında uyumlu bulunmuştur, yalnız bu sonuçlar klinik cevapla

uyumlu olmayabilir. *CLSI*'nin antifungal ilaçlar için belirlemiş olduğu MİK değerleri tablosu gereç ve yöntemler başlığı altında gösterilecektir.

Makro ve mikrodilüsyon yöntemi; *Candida* türlerinin duyarlılık testleri için günümüzde halen önerilmekte olan referans yöntem *CLSI* M27-S4'tür. Pek çok çalışmada farklı laboratuvarlar arasında sonuçların iyi korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. *C. glabrata* için amfoterisin b, anidilofungin, birçok tür için itrakonazol ve posakonazol, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* için kaspofungin problem olmaktadır (210). *CLSI* M27-S4 yöntemi amfoterisin B direncini tespitinde yetersiz kalmaktadır. Besiyeri olarak antibiyotik buyyonu kullanılması durumunda bu sorun giderilmiş olur. Makrodilüsyon yönteminde 1 ml besiyeri kullanılır, mikrodilüsyon yönteminde 0.2 ml kullanılmaktadır. Mikrodilüsyon yönteminin oldukça kolay ve hızlı olması, ayrıca tekrarlanabilir sonuçlar da vermesi nedeniyle daha avantajlıdır. Esas olarak referans yöntem makrodilüsyon yöntemidir, ilerleyen zamanda mikrodilüsyon yönteminin avantajları daha çok olması nedeniyle bu yöntem tercih edilmeye başlanmıştır. Mikrodilüsyon yöntemi sayesinde klinikte aktif kullanılan bütün antifungal ajanlar test edilebilir. *Candida* türlerinden bazıları için *CLSI* yöntemiyle saptanan direnç takip değerleri halen sorun oluşturduğu bilinmektedir. Mesela; bir izolat 24. saatteki MİK değeri ile duyarlı ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$) saptanırken, 48. saatteki MİK değeri ile dirençli ($\geq 64 \mu\text{g/ml}$) olarak bildirilmektedir (201, 211, 212, 213).

Kolorimetrik yöntemler; Kolorimetrik indikatörlerin veya floresan boyaların kullanılması ile MİK değerlerinin değerlendirilmesinde bulanıklığın görsel olarak değerlendirildiği bir yöntemdir, standart duyarlılık testlerine yeni bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bu test için, ticari (FUNGITEST ve Sensititre Yeast One) veya ticari olmayan (substrat kapma indikatörleri ve tetrazolyum tuz yöntemleri) yöntemler bulunmaktadır (202, 214, 215, 216). Kolorimetrik yöntemler sayesinde elde edilen MİK değerleri, referans mikrodilüsyon ve makrodilüsyon yöntemleri ile elde edilen MİK değerleriyle mevcut standardize referans metodlara paralel şekilde kesin ve doğru sonuçlar ortaya koymaktadır (217, 218).

Kolometrik yöntem kullanıldığında ortaya çıkan itrakonazol MIK değerleri, *CLSI* yöntemleriyle elde edilen MIK değerinden daha yüksek olarak tespit edilmiştir. *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'da flukonazol için uyum düşüktür (202). *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, son yıllarda *Candida* türleri için triazol direnç sınır değerlerini revize etmiş ve türe özgü “klinik direnç sınır değerlerinin (clinical breakpoint; CBP)” kullanılmasının, direnci belirlemede daha özgün ve duyarlı olduğunu ve 24 saatlik inkübasyon sonunda sonuçların değerlendirilebileceğini bildirmiştir (207).

E-Test; E-test yönteminde antimikrobiyal ajan belirli ve gittikçe artan miktarlarda plastik bir şerit üzerine emdirilir, sonrasında bu şerit ekim yapılmış agar üzerine yerleştirilir. Gittikçe azalan inhibisyon zonu derecelendirilir, işaretlenmiş şerit ilaç konsantrasyonu olarak okunmaktadır. Başta azoller olmak üzere antifungal ajanlar için duyarlılık sınırlarının kesin belirlenememesi E-test yönteminin en önemli problemini oluşturmaktadır (213, 219).

2.3. Kandidemi Tedavisi

Uzun yıllardır başta *Candida* türleri olmak üzere tüm fungal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan amfoterisin B deoksikolat yerine günümüzde yeni geliştirilen antifungal ajanlar sayesinde *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde daha az toksik pek çok seçenek bulunmaktadır (30). Kandidemi vakalarının tedavisinde birçok farklı ve çözümü güç problemler bulunmaktadır. Tedavinin başarılı olması için geniş spektrumlu, vücut doku ve sıvılarına iyi dağılım gösteren ve konakçıdan daha fazla fungal özgülüğü olan ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Antifungal ilaçlar ile tedavide karşılaşılan en önemli sorunlar doz ve sürenin düzenlenmesi, gelişen direnç nedeni ile tedavinin değiştirilmesidir. Antifungal ajanlar seçilirken bu ilaçların immün sistem ile olan ilişkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı antifungal ajanların immünmodülatör etkisi olduğu bilinmektedir ve sistemik kandidoz olgularında ilaçların immünmodülatör etkilerinden de yararlanılmış olunur. Son zamanlarda yeni kullanıma girmiş olan antifungal ilaçlar sayesinde invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde önemli adımlar atılmıştır.

İnvazif kandidoz sonuçları üzerinde antifungal tedavinin uygunluğu ve başlangıç zamanı önemli bir yere sahiptir. Bazı çalışmalarda, uygun olmayan ampirik tedavilerin veya gecikmelerin, *Candida* kaynaklı kandidemiye veya septik şoka bağlı artmış ölüm oranıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (7, 25, 220, 221). IDSA (*Infectious Diseases Society of America*)'ya göre ampirik antifungal tedavinin, invazif kandidoz ve diğer bilinen ateş sebepleri için risk faktörü taşıyan durumu kritik hastalarda göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (6).

Kandidemi ve invazif kandidoz tedavisinde antifungal ajanlar olarak poliyenler, azoller ve ekinokandinler kullanılmaktadır ve karşılaştırıldığında bu ajanların bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (30, 222, 223, 224). IDSA tarafından 2016 yılında yayınlanan rehberde kandidemili hastaların tedavisi nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi olarak ele alınmıştır (6).

IDSA'nın kandidoz yönetimi konusundaki son güncellenen rehberinde; nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde ilk seçenek ekinokandin (kaspofungin 70 mg/gün yükleme dozu sonrasında 50 mg/gün idame, mikafungin 1x100 mg/gün veya anidulofungin 200 mg/gün yükleme dozu sonrasında 100 mg/gün idame) olarak önerilmektedir (**güçlü tavsiye; yüksek düzey kanıt**). Flukonazol intravenöz ya da oral (800 mg (12 mg/kg) yükleme dozu sonrasında 400 mg (6 mg/kg) idame) daha az kritik olan hastalar; önceden flukonazol maruziyeti olmayan, *Candida* türünün flukonazol duyarlı olması durumu gibi; seçilmiş hastalarda primer tedaviye (ekinokandinlere) alternatif tedavi olarak önerilmektedir (**güçlü öneri; yüksek düzey kanıt**) (6). Tüm kandidemili ve invazif kandidozlu hastalarda; izole edilen *Candida* türlerinin flukonazol duyarlılığının test edilmesini; *C. glabrata*, *C. parapsilosis* gibi etkenlerle enfekte hastalar ve daha önceden ekinokandinlerle tedavi almış olan hastalarda ekinokandin duyarlılığının test edilmesi önerilmektedir (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**) (6). Ekinokandin tedavisi başlanan hastalarda; (önerilen tedavi süresi minimum 5-7 gün) sonrasında hemodinamik olarak stabil olan ve izole edilen kandida türünün flukonazol duyarlı olması durumunda tedavinin flukanazol ile devam edilmesi önerilmektedir (**güçlü öneri; orta düzey kanıt**) (6). Lipozomal Amfoterisin B (3-5 mg/kg) diğer antifungal ajanları tolere edemeyen

veya bazı durumlar nedeniyle kullanılmayan hastalarda alternatif tedavi olarak önerilmektedir (**güçlü öneri; yüksek düzey kanıt**). Azol duyarlılığı şüpheli ekinokandin dirençli *Candida* suşlarında lipozomal amfoterisin B kullanılması önerilmektedir (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**). Vorikonazol 2x 400 mg (6 mg / kg) yükleme 2x200 mg (3 mg/ kg) *C. krusei* gibi sadece seçilmiş vakalarda step-down tedavide kullanılır (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**) (6).

Nötropenik hastalarda da ekinokandinler ilk seçenek tedavi olarak yerini almıştır (**güçlü öneri; yüksek düzey kanıt**). Amfoterisin B lipid formülasyonu (3-5 mg/kg/gün) etkin bir tedavi seçimi olmasına rağmen potansiyel toksik etkileri nedeniyle alternatif tedavi olarak önerilmektedir (**güçlü öneri; orta düzey kanıt**) (6). Flukonazol kritik olmayan ve azole maruz kalmamış hastalarda alternatif tedavi olarak önerilmektedir (**zayıf öneri; düşük düzey kanıt**). Flukonazol ve vorikonazol tedavide, kliniği stabil ve kontrol kan kültürü steril olduğu dökümente edilmiş nötropenik hastalarda step-down tedavi olarak kullanılabilir (**zayıf öneri; orta düzey kanıt**) (6).

Kandidemi etkeni *C. parapsilosis* saptanırsa flukonazol önerilirken, *C. krusei*'de intrinsik flukonazol direnci olması nedeniyle tedavide ilk seçenek ekinokandin, alternatif tedavide lipozomal amfoterisin B ya da vorikonazol önerilir (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**) (6).

Kandidemi etkeni *C. glabrata* ise, flukonazol ve vorikonazol duyarlı ise yüksek doz flukonazol 800 mg (12 mg/kg) gün ya da vorikonazol 200- 300 mg (3-4 mg/kg) günde 2 kez şeklinde tedavi önerilmektedir (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**). Azol direnci var ise öneriler *C. krusei* ile benzerdir (6).

Kandidemi tanılı hastalarda önerilen tedavi süresi, dirençli kandidemi ya da belirgin bir organ tutulumu yoksa kan kültürlerinde *Candida* üremesinin negatif olduğu saptandıktan, kandidemi ilişkili belirti ve bulguların kaybolmasından ve nötropenik hastalarda nötropeniden çıktıktan iki hafta sonrasına kadar önerilir. Kandidemili hastalarda santral venöz kateterin çıkarılmasının gerekli olup olmadığı uzun yıllar tartışılmıştır. Son *IDSA* kılavuzunda, kandidemi tanısı alan nötropenik olmayan hastalarda intravenöz kateterin olabildiğince en erken sürede çıkarılması önerilmektedir (**güçlü öneri; orta düzey kanıt**), nötropenik olan

hastalarda kandidemi kaynağı öncelikli olarak endojen flora olduğu düşünülmesi nedeni ile kateterin durumu hasta özelinde değerlendirilmelidir (6, 225).

Uygun ve yeterli tedavi verilmesine rağmen yanıt alınamayan kandidemili hastalar metastatik enfeksiyonlar açısından araştırılması gerekmektedir. Endoftalmit sık görülen bir komplikasyon olduğundan tüm kandidemili hastalarda göz dibi incelemesi rutin olarak tedavinin birinci haftasında uygulanması önerilmektedir (**güçlü öneri; düşük düzey kanıt**) (6, 30). Kandidemili hastalarda göz, kalp, kemik gibi organlarda metastatik enfeksiyonlar var ise tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir (6).

Tablo 2.8. Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi yönetimi için IDSA 2016; rehberinin özeti.

Klinik koşula ve mikrobiyolojik belgelere göre kontrol	Tavsiyeler
Primer tedavi	Ekinokandin (güçlü öneri, yüksek düzey kanıt)
Orta ve ağır şiddetli hastalık	Ekinokandin (güçlü öneri, yüksek düzey kanıt)
Azole maruz kalmış	Ekinokandin (güçlü öneri, yüksek düzey kanıt)
Az kritik hastalık veya azole maruz kalmamış	Flukonazol (zayıf öneri; düşük düzey kanıt)
<i>C. glabrata</i>	Flukonazol (güçlü öneri, düşük düzey kanıt)
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol (güçlü öneri, düşük düzey kanıt)
Klinik açıdan stabil olanlar için aşamalı tedavi ve flukonazola duyarlı etken	Ekinokandinden flukonazole (güçlü öneri, orta düzey kanıt) AmB-d veya L-AmB'den flukonazole (güçlü öneri, orta düzey kanıt)
Tedavi süresi	Semptom ve bulguların düzelmesi ve <i>Candida</i> üremesinin negatif olmasından 2 hafta sonra: (güçlü öneri, orta düzey kanıt)
Vasküler kateter çıkarma	(güçlü öneri, orta düzey kanıt)

AmB-d, Amfoterisin B deoksikolat; L-AmB, AmB lipid oluşumu

2.4. Profilaksi

Fungal enfeksiyonların mortalite ve morbiditelerinin getirdiği sorunlar, hastaların uzun süre hastanede yatmalarının gerekmesi, antifungal ajanların çok pahalı ve bazen toksik olmaları nedeniyle profilaksi tedavisine sıklıkla gereksinim duyulmaktadır (226).

Antifungal profilaksi, özellikle AIDS hastalığının ortaya çıkması ve buna bağlı *Candida* infeksiyonlarının artması ile önem kazanmıştır. 1980'li yıllarda azollerin sunulması ile birlikte bu konuda başarılı sonuçlar alınmıştır (227).

Kök hücre nakil alıcıları, kemoterapi verilmiş nütropenik hastalar, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar ve solid organ transplant alıcıları kandidoz için yüksek riskli gruplar olduğundan bu gruplara antifungal profilaksi önerilmektedir (6). Kandidoz için yüksek riskli grup olan karaciğer, pankreas ve ince bağırsak transplantasyon alıcılarına postoperatif antifungal profilakside flukonazol 200-400 mg/gün (3-6 mg/kg/gün) veya lipozomal amfoterisin B 1-2 mg/kg/gün verilmesi önerilmektedir (6).

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

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

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan invazif kandidoz gelişme riski yüksek hastalara flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg/gün) yükleme doz sonrası 400 mg (6 mg/ kg) ile profilaksi önerilmektedir (zayıf öneri; orta düzey kanıt). Alternatif olarak ekinokandin (kaspofungin 1x70 mg yükleme 1x50 mg idame, anidulofungin 1x200 mg yükleme 1x100 mg idame, mikafungin 1x100 mg) önerilmektedir (zayıf öneri; düşük düzey kanıt) (6). Ancak risk değerleri oldukça belirsizdir ve güçlü verilerle desteklenememektedir. Flukonazol profilaksisi kullanımı ile *Candida* enfeksiyonu oranındaki azalma bazı klinik deneylerde ve meta-analizlerde görülmüştür (161, 228, 229, 230). YBÜ'deki hastalara günlük uygulanan klorheksidinli banyonun, kandidemi insidansını azalttığı kabul edilmektedir (zayıf öneri; orta düzey kanıt) (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Düzeni

Çalışmamız, 1 Ağustos 2014 – 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yataklı servisler ve yoğun bakım ünitelerinde yatan 18 yaş üstü yetişkin hastaların rutin takiplerinde alınan kan kültürlerinde *Candida* üremesi olması durumunda kandidemi açısından hastanın sürveyans verilerinin değerlendirilmesi, risk faktörlerinin saptanması, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'ların tiplendirmelerinin yapılması, antifungal duyarlılıklarının çalışması, *Candida* türüne göre hastane yatış süresi üzerine etkileri, morbidite ve mortaliteye etkileri açısından değerlendirilmesini amaçlayan prospektif bir çalışmadır.

Hastane enfeksiyonu tanısı, *Center of Disease Control* (CDC) hastane enfeksiyonu tanı kriterleri kullanılarak konulmuştur (231).

3.2. Tanımlar

CDC tarafından önerilen hastane enfeksiyonu tanımlarına göre aşağıda belirtilen kriterler kullanılarak hastane kaynaklı kandidemi tanısı konuldu (231).

Primer kandidemi: Laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik sepsis tablosunu içermektedir. Tanıda aşağıdaki kriterler kullanıldı.

- a. Ateş, titreme ya da hipotansiyon durumlarından birinin varolması ve alınan kan kültürlerinde en az bir kez *Candida* türünün saptanması,
- b. Alınan kan kültüründe en az bir defa, *Candida* türlerinden herhangi birinin izole edilmesi, bu patojenin başka bir yerde tespit edilmiş enfeksiyon ile ilişkilendirilememesi.

Kateter ilişkili kandidemi gelişimi, primer kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kateter ilişkili kandidemi tanısı; eş zamanlı alınan kateter kan kültüründe, periferik kan kültürüne göre en az iki saat önce aynı suşun üremesi olarak tanımlandı.

Sekonder kandidemi: Başka bir enfeksiyon odağı varken, sonrasında kan kültüründe *Candida* türünün üremesi olarak kabul edilmektedir.

3.3. Veri Toplanması

Hastanemiz bünyesinde bulunan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda rutin çalışılan kan kültürlerinde *Candida* üremesi olan 18 yaş üstü yetişkin hastalar günlük takip edildi, üreme tespit edildiğinde yattığı klinikte hasta görülerek çalışma için hazırlanan kandidemi olguları takip formuna (Ek-1) süveyans verileri prospektif olarak kayıt edildi. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'lar özel besiyerinde çoğaltıldı, tiplendirmeleri yapılarak, antifungal duyarlılıkları çalışıldı.

Hastanın yattığı klinik, dahili bilimler ve cerrahi bilimler olarak 2 ana bölüme ayrıldı. Yatış tarihi, cinsiyeti, yaşı, kliniğe yatış nedeni kaydedildi. Her hasta için Apache 2 skoru hesaplandı.

Alta yatan hastalıklar (Kronik böbrek hastalığı, hematolojik malignite ve solid organ maligniteleri, diabetes mellitus, solid organ ve kemik iliği transplantasyonları, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), nötropeni varlığı ($<500/\text{mm}^3$ nötrofil sayısı), santral venöz kateter ve üriner kateter kullanımı, gastrointestinal kanama, diyare, ileus, pankreatit varlığı, son üç ayda majör cerrahi girişim öyküsü, hemodiyaliz, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme, steroid ve steroid dışı immünsüpresyon kullanımı, kullandığı antibiyotik sayısı ve süresi, kullandığı antifungal sayısı ve süresi, diğer eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyonlar, kandidüri varlığı, gastrointestinal kandidiyazis varlığı tespit edildi ve değerlendirmeye alındı.

Hastanın hastaneye yatışından kaç gün sonra kan kültüründe *Candida* üremesi olduğu hesaplandı.

Kandidemi atak tespiti sonrası aldığı antifungal tedaviler ve sonuçlar (sağ kalım, ölüm, başka kuruma sevk) kaydedildi.

Antifungal tedavi başladıktan sonra kan kültürlerinde negatifleşme görülen, klinik semptom ve bulguları gerileyen ve 14 günlük antifungal tedavi alan hastaların kandidemileri tedavi edilmiş olarak kabul edildi (6).

3.4. Mikrobiyolojik Teknikler

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yataklı servislerinde tedavi altında olan hastalardan 1 Ağustos 2014 – 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Merkez Laboratuvarı Tıbbi Mikrobiyoloji kültür bölümüne gönderilen kan kültür örnekleri çalışmaya alınmıştır.

Kan kültür şişeleri, BACTEC 9240 (Becton Dickinson, United States) kan kültür cihazında sinyal verinceye veya beş güne kadar inkübe edildi. Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden kanlı agar, McConkey agar ve çikolata agara pasajlar yapıldı. Kan kültüründe üreyen koloniler Gram boyama yöntemi ile boyanarak incelendi. Gram boyama ile maya hücreleri görülen kolonilerden Sabouraud Dextroz Agar (SDA)'a pasaj yapıldı. SDA besiyerleri 35-37°C'de aerobik ortamda 5 güne kadar inkübe edildi. Üreme varlığının tespiti için besiyerleri her gün incelendi. Üreyen *Candida* suşlarına germ tüp testi uygulandı. Serum içerisinde 2 saat inkübasyon sonunda germ tüp oluşturan izolatlar *C. albicans*, oluşturmayan suşlar *albicans* dışı *Candida* izolatları olarak tanımlandı. Türlerin tanımlanması için izolatlar *Candida* CHROM agar (Becton Dickinson, United States) kromojenik besiyerine pasajlandı. Ek olarak Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, Germany) ile tür tanımlaması yapıldı.

3.4.1. Sensititre Yeast One paneli ve uygulaması

Antifungal duyarlılık testi olarak *Candida* ve *Cryptococcus* gibi maya türleri, *Aspergillus* türleri ve diğer çeşitli hızlı üreyen mantar türleri için geliştirilmiş bir kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi olan Sensititre Yeast One paneli (TREK Diagnostics, Thermofisher, United Kingdom) kullanıldı. Bu test, mayalarda antifungal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlendiği kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemidir (215, 216).

SDA besiyerinde 24 saat inkübe edilen saf maya kolonilerinden bir miktar alınır steril su içinde süspansiyon hazırlanır. Süspansiyon 15 saniye vorteksle iyice karıştırılır, homojen süspansiyon sağlanır. 0.5 Mac Farland standardına göre bulanıklık ayarlanır. $1.5-8 \times 10^3$ kob/ ml inokulum elde etmek için 11 ml'lik Yeast One inokulum tüpüne 20 µl'si transfer edilir. Hazırlanmış süspansiyondan pipet

ile 100 µl çekilerek her bir kuyucuk içine inoküle edilir. Yapışkan bant ile tüm kuyucuklar kapanacak şekilde kapatılır. 24-48 saat 35°C’de inkübe edilir. En erken 24 saat sonra panel değerlendirilir. Uygun koşullarda plaklar inkübe edildikten sonra, sonuçlar üremenin inhibe olduğu yani herhangi bir renk değişiminin olmadığı en düşük antifungal konsantrasyonunu gösteren bölgenin gözlenmesi ile değerlendirilir. Plaktaki antifungal solüsyonlarda mantar üremesi kolorimetrik üreme indikatörü ile maviden (negatif), kırmızıya (pozitif) değişen renkler vermektedir (232) (**Şekil 3.1**). 24 saat inkübasyondan sonra pozitif gelişim (üreme kontrol) kuyucuğu kırmızı ise test değerlendirmeye alınır, mavi ise bir 24 saat daha inkübe edilerek okunur. MİK değeri organizmanın üremesinin inhibe edildiği antifungal ajanın en düşük konsantrasyonudur ve renk değişimi ile belirlenir. Antifungal ajan içeren kuyucuklardaki renk değişiminin miktarı pozitif gelişim kontrol kuyusunun rengi ile karşılaştırılmalıdır. Antifungalın herhangi bir dilüsyonunda mavi indikatörde herhangi bir renk değişimi olmadığı durumda üreme olmamış demektir. Bu ticari olarak üretilmiş test, mevcut standardize referans metodlara ve diğer mevcut ticari testlere paralel şekilde kesin ve doğru sonuçlar ortaya koymaktadır (217, 218).

Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık panelindeki antifungal ajanlar ve plaktaki dilüsyonları Tablo 3.1’de belirtilmiştir. *CLSI M27-S4* esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeast One Antifungal duyarlılık paneli *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* değerlendirme tabloları Tablo 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 ve Tablo 3.6’da gösterilmiştir (210).

Tablo 3.1. Sensititre Yeast One antifungal duyarlılık paneli antifungal ajanlar ve plaktaki dilüsyonları.

Pozisyon	Antifungal Ajan	Kısaltma	Dilüsyon aralığı (µg/ml)
A1	Pozitif kontrol	+Kontrol	
A2-A11	Anidulafungin	AND	0.015 - 8
B1-11	Mikafungin	MF	0.008 - 8
C1-11	Caspofungin	CAS	0.008 - 8
D1-11	5 - Flucytosine	FC	0.06 - 64
E1-11	Posakonazol	PZ	0.008 - 8
F1-11	Voriconazole	VOR	0.008 - 8
G1-11	Itraconazole	IZ	0.015 - 16
H1-12	Fluconazole	FZ	0.12 - 256
A12-G12	Amphotericin B	AB	0.12 - 8

Tablo 3.2. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli *C. albicans* ve *C. tropicalis* değerlendirme tablosu.

SENSITITRE YeastONE
Candida albicans ve *C. tropicalis*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
A	POS	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AB 0.12	AND	ANİDULAFUNGİN
B	MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	MF 8	AB 0.25	MF	MİCAFUNGİN
C	CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	CAS 8	AB 0.5	CAS	CASPOFUNGİN
D	FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	FC 64	AB 1	FC	5- FLUCYTOSİNE
E	PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	PZ 8	AB 2	PZ	POSACONAZOLE
F	VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	VOR 8	AB 4	VOR	VORICONAZOLE
G	IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	IZ 16	AB 8	IZ	ITRACONAZOLE
H	FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128	FZ 256	FZ	FLUCONAZOLE
													AB	AMFOTERİCİN B
													POS	POZİTİF KONTROL

Kısaltma	Açıklama
AND	ANİDULAFUNGİN
MF	MİCAFUNGİN
CAS	CASPOFUNGİN
FC	5- FLUCYTOSİNE
PZ	POSACONAZOLE
VOR	VORICONAZOLE
IZ	ITRACONAZOLE
FZ	FLUCONAZOLE
AB	AMFOTERİCİN B
POS	POZİTİF KONTROL

	YORUM YOK
	ARA DEĞER (I)
	DUYARLI (S)
	DİRENÇLİ (R)
	DOZA BAĞIMLI DUYARLI (S-DD)

Tablo 3.3. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli *C. glabrata* değerlendirme tablosu.

SENSITITRE YeastONE												
<i>Candida glabrata</i>												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	POS	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AB 0.12
B	MF	MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	AB 0.25
C	CAS	CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	AB 0.5
D	FC	FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	AB 64
E	PZ	PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	AB 8
F	VOR	VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	AB 8
G	IZ	IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	AB 16
H	FZ	FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128

Kısaltma	Açıklama
AND	ANIDULAFUNGİN
MF	MİCAFUNGİN
CAS	CASPOFUNGİN
FC	5- FLUCYTOSİNE
PZ	POSACONAZOLE
VOR	VORICONAZOLE
IZ	ITRACONAZOLE
FZ	FLUCONAZOLE
AB	AMPHOTERİCİN B
POS	POZİTİF KONTROL

	YORUM YOK
	ARA DEĞER (I)
	DUYARLI (S)
	DİRENÇLİ (R)
	DOZA BAĞIMLI DUYARLI (S- DD)

Tablo 3.4. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli *C. krusei* değerlendirme tablosu.

SENSITITRE YeastONE												
<i>Candida krusei</i>												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	POS	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AB 0.12
B	MF	MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	AB 0.25
C	CAS	CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	AB 0.5
D	FC	FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	AB 64
E	PZ	PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	AB 8
F	VOR	VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	AB 8
G	IZ	IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	AB 16
H	FZ	FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128

Kısaltma	Açıklama
AND	ANIDULAFUNGİN
MF	MİCAFUNGİN
CAS	CASPOFUNGİN
FC	5- FLUCYTOSİNE
PZ	POSACONAZOLE
VOR	VORICONAZOLE
IZ	ITRACONAZOLE
FZ	FLUCONAZOLE
AB	AMPHOTERİCİN B
POS	POZİTİF KONTROL

	YORUM YOK
	ARA DEĞER (I)
	DUYARLI (S)
	DİRENÇLİ (R)
	DOZA BAĞIMLI DUYARLI (S- DD)

Tablo 3.5. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli *C. guilliermondii* değerlendirme tablosu.

SENSITITRE YeastONE												
<i>Candida guilliermondii</i>												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	POS	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AB 0.12
B	MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	MF 8	AB 0.25
C	CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	CAS 8	AB 0.5
D	FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	FC 64	AB 1
E	PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	PZ 8	AB 2
F	VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	VOR 8	AB 4
G	IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	IZ 16	AB 8
H	FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128	FZ 256

Kısaltma	Açıklama
AND	ANİDULAFUNGIN
MF	MICAFUNGIN
CAS	CASPOFUNGIN
FC	5- FLUCYTOSİNE
PZ	POSACONAZOLE
VOR	VORICONAZOLE
IZ	ITRACONAZOLE
FZ	FLUCONAZOLE
AB	AMPHOTERICIN B
POS	POZİTİF KONTROL

	YORUM YOK
	ARA DEĞER (I)
	DUYARLI (S)
	DİRENÇLİ (R)
	DOZA BAĞIMLI DUYARLI (S- DD)

Tablo 3.6. CLSI M27-S4 esas alınarak hazırlanan Sensititre Yeastone Antifungal duyarlılık paneli *C. parapsilosis* değerlendirme tablosu.

SENSITITRE YeastONE												
<i>Candida parapsilosis</i>												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	POS	AND 0.015	AND 0.03	AND 0.06	AND 0.12	AND 0.25	AND 0.5	AND 1	AND 2	AND 4	AND 8	AB 0.12
B	MF 0.008	MF 0.015	MF 0.03	MF 0.06	MF 0.12	MF 0.25	MF 0.5	MF 1	MF 2	MF 4	MF 8	AB 0.25
C	CAS 0.008	CAS 0.015	CAS 0.03	CAS 0.06	CAS 0.12	CAS 0.25	CAS 0.5	CAS 1	CAS 2	CAS 4	CAS 8	AB 0.5
D	FC 0.06	FC 0.12	FC 0.25	FC 0.5	FC 1	FC 2	FC 4	FC 8	FC 16	FC 32	FC 64	AB 1
E	PZ 0.008	PZ 0.015	PZ 0.03	PZ 0.06	PZ 0.12	PZ 0.25	PZ 0.5	PZ 1	PZ 2	PZ 4	PZ 8	AB 2
F	VOR 0.008	VOR 0.015	VOR 0.03	VOR 0.06	VOR 0.12	VOR 0.25	VOR 0.5	VOR 1	VOR 2	VOR 4	VOR 8	AB 4
G	IZ 0.015	IZ 0.03	IZ 0.06	IZ 0.12	IZ 0.25	IZ 0.5	IZ 1	IZ 2	IZ 4	IZ 8	IZ 16	AB 8
H	FZ 0.12	FZ 0.25	FZ 0.5	FZ 1	FZ 2	FZ 4	FZ 8	FZ 16	FZ 32	FZ 64	FZ 128	FZ 256

Kısaltma	Açıklama
AND	ANİDULAFUNGIN
MF	MICAFUNGIN
CAS	CASPOFUNGIN
FC	5- FLUCYTOSİNE
PZ	POSACONAZOLE
VOR	VORICONAZOLE
IZ	ITRACONAZOLE
FZ	FLUCONAZOLE
AB	AMPHOTERICIN B
POS	POZİTİF KONTROL

	YORUM YOK
	ARA DEĞER (I)
	DUYARLI (S)
	DİRENÇLİ (R)
	DOZA BAĞIMLI DUYARLI (S- DD)

Çalışılan bir Sensititre Yeast One panelinin görseli Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. The Sensititre Yeast One; kalorimetrik mikrodilüsyon yöntemi.

3.4.2. Sensititre Yeast One panelinin yorumlanması

Sensititre Yeast One panelinin değerlendirmesinde Antifungal duyarlılık sonuçlarının yorumlanması kitin önerdiği gibi *CLSI* (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M27-S4 (Aralık 2012) verilerine göre yapılmıştır (207). Bu antifungal MİK değerleri Tablo 3.7’de verilmiştir (207).

Candida’larda antifungal ajanlar için bir çok yaygın türe özgü klinik direnç sınır değerleri (clinical breakpoints; CBP) olduğu ve epidemiyolojik eşik değerlerinin (epidemiological cut off values; ECV) olduğu tespit edilmiştir (207, 233).

Tablo 3.7. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M27-S4 (Aralık 2012) Antifungal MİK sınır değerleri.

		<i>C. albicans</i>			<i>C. tropicalis</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. krusei</i>			<i>C. parapsilosis</i>			<i>C. guilliermondii</i>			<i>Tür bağımsız</i>		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>Anidulafungin</i>	CLSI	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1	≤0,12	0,25	≥0,5	≤0,25	0,5	≥1	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8	-	-	-
<i>Mikafungin</i>	CLSI	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1	≤0,06	0,12	≥0,25	≤0,25	0,5	≥1	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8	-	-	-
<i>Kaspofungin</i>	CLSI	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1	≤0,12	0,25	≥0,5	≤0,25	0,5	≥1	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8	-	-	-
<i>5-Flusitozin</i>	CLSI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Amfoterisin B</i>	CLSI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>İtrakonazol</i>	CLSI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Posakonazol</i>	CLSI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R
<i>Vorikonazol</i>	CLSI	≤0,12	0,25-0,5	≥1	≤0,12	0,25-0,5	≥1	-	-	-	≤0,5	1	≥2	≤0,12	0,25-0,5	≥1	-	-	-	-	-	-
<i>Flukonazol</i>	CLSI	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8	-	≤32	≥64	-	-	-	≤2	4	≥8	-	-	-	-	-	-

CLSI, *Candida* türleri için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile sonuçlandırılan MİK değerlerinin yorumlanması için türe özgü CBP'in kullanımını önermiştir (207). Türe özgü CBP'nin geliştirilmesi için yeterli veri bulunmadığı durumlarda ise, tedaviye daha az yanıt verecek izolatların tanımlanması için ECV'in kullanımı gündeme gelmiştir. Epidemiyolojik eşik değerlerin; vahşi tip (antifungal ile karşılaşmamış veya kazanılmış direnç mekanizmaları saptanmayan) ile vahşi olmayan tip (mutasyonel veya kazanılmış dirençli izolatlar) ayırımında kullanılması önerilmektedir (113, 234, 235).

Çalışmamızdaki İtrakonazol, Amfoterisin B, Flusitozin sonuçları CBP belirlenmediğinden, 8 *Candida* türü için bildirilen ECV değerlerine göre yorumlanmıştır. Posakonazol hariç diğer üç antifungal ajanın ECV değeri *C. kefyr* için belirlenmemiştir (233).

3.4.3. Kalite kontrol suşları

CLSI M27-S4, mantarların tüp dilüsyon ile antifungal duyarlılıklarının saptanmasında kullanılan referans yöntemlerin tüp mikrodilüsyon testi için önerilen kalite kontrol suşlarının kullanılmasını önermektedir. Bu suşların, ATCC 22019 *C. parapsilosis* ve ATCC 6258 *C. krusei* için 24 ve 48 saatteki beklenen MİK aralık değerleri Tablo 3.8'de belirtilmiştir.

Tablo 3.8. ATCC 22019 *C.parapsilosis* ve ATCC 6258 *C.krusei* için 24 ve 48 saatteki beklenen MİK aralık değerleri.

Antifungal ajanlar	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258		<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	
	24 Saat	48 Saat	24 Saat	48 Saat
Posaconazole	0.06 - 0.5	0.12 - 1	0.03 - 0.25	0.03 - 0.25
Vorikonazol	0.06 - 0.5	0.12 - 1	0.016 - 0.12	0.03 - 0.25
Flukonazol	8 - 64	16 - 128	0,5 - 4	1 - 4
İtrakonazol	0.12 - 1	0.25 - 1	0.06 - 0.5	0.06 - 0.5
Amfoterisin B	0.5 - 2	1 - 4	0.25 - 2	0.5 - 4
5 - Flucytosine	4 - 16	8 - 32	0.06 - 0.25	0.12 - 0.5
Anidulafungin	0.03 - 0.12	0.03 - 0.12	0.25 - 2	0.5 - 2
Caspofungin	0.12 - 1	0.25 - 1	0.25 - 1	0.5 - 4
Mikafungin	0.12 - 0.5	0.12 - 0.5	0.5 - 2	0.5 - 4

3.5. Verilerin Analizleri

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

1 Ağustos 2014 – 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yataklı servisler ve yoğun bakım ünitelerinde yatan 18 yaş üstü yetişkin hastalar arasında nazokomiyal kandidemi tanısı alan toplam 102 hasta çalışmaya alınmıştır.

Kandidemi insidans hızı 1000 başvuruda 1.22 vaka olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 102 hastanın 41'i kadın (%40,2), 61'i erkek (%59,8) olarak saptanmıştır. Yaş aralığı 18-97 arasında olan hastaların yaş ortalaması $56,82 \pm 15,82$ olup, erkek yaş ortalaması $57,31 \pm 13,79$, kadın yaş ortalaması $56,22 \pm 18,45$, olarak bulunmuştur. Hastaların 68'i (%66,7) <65 yaş, 34'ü (%33,3) >65 yaş olarak bulunmuştur.

65 (%63,7) hasta dahili bilimlerde, 37 (%36,3) hasta cerrahi bilimlerde takip edilmiştir. Kandidemili hastaların yattığı bölümlere göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kandidemili hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı.

Yattığı klinik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Anestezi Yoğun Bakım	25	24,5
Onkoloji	29	28,4
Genel Cerrahi	13	12,7
Nefroloji	5	4,9
Gastroenteroloji	4	3,9
Kalp Damar Cerrahi	3	2,9
Diğer*	23	22,5
Total	102	100,0

* Hematoloji, Göğüs Cerrahi, Göğüs Hastalıkları, Romatoloji, Endokrinoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Organ Nakli, Genel Dahiliye, Kardiyoloji kliniklerini içermektedir.

Hastaların hastaneye yatışı esnasındaki tanılarına bakıldığında en sık görülenler, %22,5 ile onkolojik hastalıklar, %19 cerrahi operasyon, %9 ile bakteriyel sepsis olarak saptanmıştır.

Kandidemili hastaların 61'inde (%59,8) malignite saptanmıştır. Maligniteli hastaların %41'i primer gastrointestinal sistem malignitesidir. Tüm onkolojik malignitesi olan hastaların %63.9'unda metastaz varlığı saptanmıştır.

Kandidemili hastalarda üreme hastaneye yatıştan ortalama $28,56 \pm 22,35$ gün sonra saptanmıştır. Kandidemi tespit edilen hastalarda APACHE 2 Skoru ortalama $14,19 \pm 5,88$ olarak saptanmıştır. Hastaların alınan kan kültürlerinde alındıktan ortalama $4.24 \pm 2,31$ gün sonrasında *Candida* üremesi tespit edilmiştir.

Kandidemili hastaların 94'üne (%92,2) hastane kaynaklı enfeksiyon eşlik etmektedir. Hastane ilişkili pnömoni %30,5 oranla en sık, %25,3 ile kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ikinci sıklıkta tespit edilmiştir.

Kandidemi tablosuna, hastaların 22 (%21,6)'sinde kandidüri, 21 (%19,6)'inde gastrointestinal kandidiyazis eşlik etmektedir. Gastrointestinal kandidiyazisli tüm hastalar oral kandidiyazis olarak saptanmıştır.

Kandidemili 102 hastanın demografik verileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kandidemili hastaların demografik verileri.

* Ortalama $\pm$ SS	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş ortalaması $\pm$ SS	56,82 $\pm$ 15,82	102
Cinsiyet		
Kadın	41	40,2
Erkek	61	59,8
Altta yatan hastalıklar		
Diyabet	68	66,7
Kronik böbrek yetmezliği	20	19,6
Malignite varlığı	61	59,8
Primer GİS malignite	25	41
KOAH	25	24,5
Kalp yetmezliği	19	18,6
Organ nakli	7	6,8
Nötropeni	20	19,6
Kandidemiye eşlik eden durumlar		
Akut pankreatit	1	1
Ileus	19	18,6
Diyare	5	4,9
Kandidüri	22	21,6
Gastrointestinal kandidiazis	21	20,6
Hastane kaynaklı enfeksiyon	94	92,2
** Medikal tedaviler		
Total parenteral beslenme	75	73,5
Steroid kullanımı	47	46,1
Antibiyotik kullanımı	100	98
Antifungal kullanımı	18	17,6
İmmunsupresif kullanımı	62	60,8
İnvazif girişimler		
Santral venöz kateter	82	80,4
Uriner kateter uygulaması	98	96,1
Mekanik Ventilasyon	36	35,3
Cerrahi girişim	61	59,8
Abdominal cerrahi (**n: 61)	47	77

*Standart sapma, ** hastaların kandidemi öncesi aldığı tedaviler, *** hasta sayısı.

Çalışmadaki kandidemili hastalarının %36.3'ünde etken *C. albicans* iken, %63,7'sinde albicans dışı *Candida*'lar saptanmıştır. *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* üreyen hastaların hastanede kalış sürelerine bakıldığında istatistiksel analiz yapılmıştır ama anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadınlarda üreyen *Candida*'ların %26,8'i (11/41) *C. albicans*, %73,2 (30/41)'si albicans dışı *Candida* olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde bu oran %42.6 *C. albicans*, %57.4 albicans dışı *Candida* olarak birbirine yakın oranda tespit edilmiştir. Kadınlarda albicans dışı *Candida*'lar *C. albicans*'lara göre neredeyse 3 (üç) katı sıklığında görülmesine karşın cinsiyet ile *C. albicans* ve albicans dışı *Candida*'lar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2. Risk Faktörleri

Kandidemi tespit edilen tüm hastalarda, belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birisi saptanmıştır. En sık görülen risk faktörleri sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98), üriner kateter varlığı (%96,1), eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyon varlığı (%92,2), santral venöz kateter (%80,4) kullanımı olarak saptanmıştır. En sık görülen risk faktörü olarak tespit edilen geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı incelenecek olursa kullanılan antibiyotik sayısı ortalama $2,27 \pm 1,08$, süresi ise ortalama $18,45 \pm 11,01$ gün olarak bulunmuştur. Kandidemili 102 hastanın risk faktörleri analizi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kandidemili hastaların risk faktörleri.

Risk Faktörleri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Diabetes mellitus	34	33,3
Kronik böbrek yetmezliği	20	19,6
Gastrointestinal kanama	3	2,9
Malignite varlığı	61	59,8
KOAH	25	24,5
Kalp yetmezliği	19	18,6
Parenteral nutrisyon alımı	75	73,5
Steroid kullanımı	47	46,1
İmmüsupresif ajan	62	60,8
Nötropeni	20	19,6
Mekanik ventilatör	36	35,3
Santral venöz kateter	82	80,4
Üriner kateterizasyon	98	96,1
Diyare	5	4,9
İleus	19	18,6
Akut nekrotizan pankreatit	1	1
Abdominal cerrahi girişim	47	77
Eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyonlar	94	92,2
Kandidüri	22	21,6
GİS kandidiazis	21	20,6
Antibiyotik kullanımı	100	98
Antifungal kullanımı	18	17,6

Kandidemi ile ilişkili tanımlanan tüm risk faktörleri *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* ile enfekte olan hastalar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu risk faktörlerinden sadece gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarla *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* ile enfekte olan hastalar arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmuştur (p=0,045). Gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda *C. albicans*'ın sebep olduğu kandidemi daha yüksek olarak saptanmıştır.

Kandidemili hastalarda risk faktörlerinin *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* için dağılımı Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. *C. albicans* ve Albicans dışı *Candida*'ların risk faktörleri oranları.

Risk faktörleri	<i>C. albicans</i> n (%)	Albicans dışı <i>Candida</i> n (%)	*p
Diabetes melitus	11(29,7)	23(35,4)	0,560
Kronik böbrek yetmezliği	9(24,3)	11 (16,9)	0,365
Gastrointestinal kanama	3(8,1)	0(0,0)	0,045
Malignite varlığı	24 (64,9)	37(56,9)	0,432
KOAH	11(29,7)	14(21,5)	0,355
Kalp yetmezliği	7(18,9)	12(18,5)	0,955
Parenteral nutrisyon alımı	28(75,7)	47(72,3)	0,711
Steroid kullanımı	21(56,8)	26 (40,0)	0,103
İmmünsüpressif ajan	24(64,9)	38(58,5)	0,524
Nötropeni	7(18,9)	13(20,0)	0,895
Mekanik ventilatör	10(27,0)	26(40,0)	0,187
Santral venöz kateter	28(75,7)	54(83,1)	0,365
Üriner kataterizasyon	35(94,6)	63(96,9)	0,620
Diyare	2(5,4)	3(4,6)	0,999
İleus	6(16,2)	13(20,0)	0,637
Akut nekrotizan pankreatit	1(2,7)	(0,0)	0,363
Abdominal cerrahi girişim	20(87,0)	27(71,1)	0,152
Eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyonlar	35(94,6)	59(90,8)	0,707
Kandidüri	10(27,0)	12(18,5)	0,312
GİS kandidiazis	6(16,2)	15(23,1)	0,410
Antibiyotik kullanımı	37(100,0)	63(96,9)	0,533
Antifungal kullanımı	5(13,5)	13(20,0)	0,409

*standart sapma

4.3. *Candida* Türleri

Çalışmaya alınan 102 kandidemili hastanın 37 (%36,3)'sinde etken *C. albicans* iken, 65 (%63,7)'inde *albicans* dışı *Candida*'lar saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen tür olarak tespit edilmiş olup, bunu *C. parapsilosis* 23 (%22,5), *C. tropicalis* 17 (%16,7), ve 4. sırada da *C. glabrata* 13 (%12,7) izlemektedir. *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 4.5'de gösterilmiştir

Tablo 4.5. *Candida* türlerinin dağılımı.

<i>Candida</i> türü	Hasta sayısı (n)	Yüzde
<i>Candida albicans</i>	37	36,3
<i>Candida glabrata</i>	13	12,7
<i>Candida parapsilosis</i>	23	22,5
<i>Candida tropicalis</i>	17	16,7
<i>Candida krusei</i>	8	7,8
<i>Candida kefyr</i>	2	2,0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	1,0
*Diğer	1	1,0
Total	102	100,0

* *Candida lusitanae*

Yaş gruplarına göre *Candida albicans* ve *albicans* dışı *Candida* görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,467$). *C. albicans* 65 yaş altı erişkinlerde %33,8, 65 yaş üstü erişkinlerde %41,2, olmak üzere en sık görülen tür olarak saptanmıştır.

Kandidemi tanısı alan hastaların 65 (%63,7)'inde primer kan dolaşım enfeksiyonu olarak, diğer 37 (%36,3) kişide ise sekonder kan dolaşım enfeksiyonu olarak saptanmıştır.

Kandidemili hastalar kaynağın kateter olup olmamasına göre tanımlandığında, kateter ilişkili primer kandidemi %27,7 (18/65), kateter ilişkili olmayan primer kandidemi ve sekonder kandidemi ise toplam %82,4 (84/102) olarak saptanmıştır.

Kateter ilişkili primer kandidemi etkeni olarak %38,9 (7/18) oranı ile en sık görülen tür *C. albicans* olarak saptanırken, *C. parapsilosis* %22,2 (4/18) oranı ile ikinci sıklıkla saptanmıştır.

4.4. Antifungal Duyarlılık

Çalışmaya alınan *Candida* türlerinin tümünde antifungal duyarlılık testleri çalışılmıştır. Antifungal duyarlılık testlerinde kalorimetrik mikrodilüsyon yöntemi “*The Sensistitre Yeast One*” Paneli kullanılarak anidulofungin, kaspofungin, mikafungin, 5-flusitozin, posakonazol, vorikonazol, itrakanazol, flukonazol ve amfoterisin B duyarlılığı test edilmiştir.

Sensistitre Yeast One panelinin değerlendirmesinde Antifungal duyarlılık sonuçlarını yorumlanması kitin önerdiği gibi *CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)* doküman M27-S4 (Aralık 2012) verilerine göre yapılmıştır (207).

CLSI, gereç ve yöntemler başlığı altında bahsedildiği gibi *Candida* türleri için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yorumlanması için türe özgü CBP’in kullanımını önermiştir (207). Türe özgü CBP’nin geliştirilmesi için yeterli veri bulunmadığı durumlarda ise, tedaviye daha az yanıt verecek izolatların tanımlanması için ECV’in kullanımı önerilmiştir (234, 235).

4.4.1. CLSI M27 S4’e göre sonuçların değerlendirilmesi

Ekinokandinler

Anidulofungin ve mikafungin: Tüm *Candida* izolatları (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*) anidulofungine ve mikafungine duyarlı bulunmuştur.

Kaspofungin: Tüm *C. parapsilosis* (n=23), *C. tropicalis* (n=17), *C. krusei* (n=8), *C. glabrata* (n=13) izolatları ve çalışılan 1 adet *C. guilliermondii* izolatı (n=1) kaspofungine duyarlı bulunurken, 2 adet *C. albicans* izolatı (n=37) orta düzey duyarlı bulunmuştur. *CLSI* listesinde belirtilen türler arasında yer almayan *C. kefyr* ve *C. lusitanea* gibi türlerde anidulofungin, mikafungin ve kaspofungin için sınır değerleri belirtilmemiştir.

4.4.2. Azoller

CLSI'a göre, hiçbir *Candida* türünde posakonazol ve itraconazol için herhangi bir sınır değeri belirtilmemiş ve herhangi bir yorum bulunmamaktadır.

Vorikonazol: Tüm *C. albicans* izolatları (n=37) vorikonazole duyarlı bulunmuştur. Doza bağımlı duyarlı bulunan izolatların biri *C. parapsilosis* (n=23), 10 tanesi de *C. tropicalis* izolatıdır (n=17). Vorikonazole dirençli bulunan izolatların biri *C. parapsilosis* (n=23) izolatı, biri *C. tropicalis* (n=17) izolatı, biri de *C. krusei* (n=8) izolatıdır.

CLSI sınır değerleri arasında, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* ve *C. lusitanea* gibi türler için vorikonazol sınır değeri bulunmamaktadır.

Flukonazol: Tüm *C. albicans* izolatları (n=37) flukonazole duyarlı bulunurken, tüm *C. glabrata* izolatları (n=13) doza bağımlı duyarlı bulunmuştur. Kalan diğer *Candida* türleri değerlendirildiğinde doza bağımlı duyarlı bulunan izolatların ikisi *C. tropicalis* (n=17) iken dirençli bulunan izolatların ise 2 tanesi *C. parapsilosis* (n=23) ve bir tanesi *C. tropicalis*'dir (n=17).

C. krusei flukonazole doğal dirençlidir.

CLSI sınır değerleri arasında, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* ve *C. lusitanea* gibi türler için vorikonazol sınır değeri bulunmamaktadır.

Amfoterisin B: *CLSI*'a göre tüm *Candida* türleri açısından amfoterisin-B için herhangi bir sınır değeri belirtilmemiştir.

Flusitozin: *CLSI*'a göre tüm *Candida* türleri açısından 5-flusitozin için herhangi bir sınır değeri belirtilmemiştir.

Candida türlerinin *CLSI* M27 S4'e göre antifungal duyarlılıkları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. *Candida* türlerinin CLSI M27 S4'e göre antifungal duyarlılıkları.

	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Orta düzey duyarlı n (%)	*Doza bağımlı duyarlı n (%)	**Yorum henüz yok
Anidulofungin	99 (97,1)				3 (2,9)
Mikafungin	99 (97,1)				3 (2,9)
Kaspofungin	97(95,1)		2 (2)		3 (2,9)
5-Flusitozin					102 (100)
Posakonazol					102 (100)
Vorikonazol	88 (86,3)	3 (2,9)		11 (10,8)	
İtrakonazol					102 (100)
Flukonazol	84 (82,3)	3 (2,9)		15 (14,8)	
Amfoterisin B					102 (100)

* Doza bağımlı duyarlı vorikonazol ve flukonazol için kullanılmıştır.

** Posakonazol, Flusitozin, İtrakonazol ve Amfoterin B'nin henüz mik değerleri için yorum yoktur.

Candida türüne göre direnç Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. CLSI M27 S4'e göre *Candida* türlerinin antifungal direnç durumu.

	<i>Candida albicans</i> n:37	<i>Candida glabrata</i> n:13	<i>Candida parapsilosis</i> n:23	<i>Candida tropicalis</i> n:17	<i>Candida krusei</i> n:8	<i>Candida kefyr</i> n:2	<i>Candida guilliermondii</i> n:1	Diger n:1
Anidulofungin n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mikafungin n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Kaspofungin n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
5-flusitozin n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vorikonazol n (%)	0	0	1 (4,3)	1 (5,9)	1 (12,5)	0	0	0
İtrakonazol n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Flukonazol n (%)	0	0	2 (8,7)	1 (5,9)	8 (100)	0	0	0
Amfoterisin B n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0

C. albicans ve *albicans* dışı *Candida*'lar ile antifungal direnç arasındaki ilişkinin hesaplanabilmesi için yeterli frekans değerleri bulunmaması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Çalışmamızdaki İtrakonazol, Amfoterisin B, Flusitozin sonuçları CBP belirlenmediğinden, 8 *Candida* türü için bildirilen ECV değerlerine göre yorumlanmıştır. Posakonazol hariç diğer üç antifungal ajanın ECV değeri *C. kefyr* için belirlenememiştir (233).

Amfoterisin B için ECV değeri 2 µg/ml olarak belirlenmiştir. Vahşi tip olsun ya da olmasın 2 µg/ml ve altındaki değerler duyarlı olarak kabul edilmiştir (235). Bu durumda bizim çalışmamızdaki tüm şuşlar duyarlı olarak kabul edilmiştir.

Flusitozin ECV değeri *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliensis* için 0.5 µg/ml, *C. krusei* için 32 µg/ml *C. guilliermondii* için 1 µg/ml olarak kabul edilmiştir (234, 236). Bizim çalışmamızda 1 adet *C. albicans* izolatu, 1 *C. parapsilosis*, 1 *C. tropicalis*, ve 1 de *C. guilliermondii* izolatu ECV değerlerine göre Flusitozine dirençli olarak sonuçlanmıştır.

İtrakonazol için; ECV değeri *C. albicans* için 0.12 µg/ml, *C. glabrata* için 2 µg/ml, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* için 1 µg/ml, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. lusitaniae* için 0.5 µg/ml olarak saptanmıştır (234, 236). Çalışmamızda sadece 1 tane *C. parapsilosis* izolatu ECV değerine göre itrakonazol dirençli olarak sonuçlanmıştır.

Posakonazol için ECV değerleri *C. albicans* için 0.06 µg/ml, *C. glabrata* 2 µg/ml, *C. parapsilosis* ve *C. kefyr* 0,25 µg/ml, *C. tropicalis* ve *C. lusitaniae* 0.12 µg/ml, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* 0,5 µg/ml olarak kabul edilmiştir (234, 236, 237, 238). Çalışmamızda ise Posakonazol ECV değerlerine göre 1 tane *C. parapsilosis* izolatu ve 17 *C. tropicalis* izolatından 12 tanesi dirençli olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. *Sensititre Yeast One* panelinde çalışılan izolatların antifungal ajanlara göre MİK aralıkları ve MİK₅₀-MİK₉₀ değerleri.

<i>Candida</i> türleri (sayı)	Antifungal ajan	MİK aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)
<i>C. albicans</i> (37)	Flukonazol	0.12-0.5	0.25	0.5
	Vorikonazol	0.008-0.015	0.008	0.008
	Posakonazol	0.008-0.03	0.015	0.03
	İtrakonazol	0.015-0.06	0.03	0.06
	Kaspofungin	0.03-0.5	0.06	0.12
	Anidulafungin	0.015-0.12	0.015	0.03
	Mikafungin	0.008-0.015	0.008	0.015
	Amfoterisin B	0.25-1	0.5	1
	5 Flusitozin	0.06-4	0.06	0.12
<i>C. parapsilosis</i> (23)	Flukonazol	0.25-64	0.5	2
	Vorikonazol	0.008-1	0.015	0.06
	Posakonazol	0.015-1	0.015	0.25
	İtrakonazol	0.015-1	0.06	0.3
	Kaspofungin	0.12-0.5	0.25	0.5
	Anidulafungin	0.03-2	1	2
	Mikafungin	0.015-2	1	2
	Amfoterisin B	0.12-2	0.5	2
	5 Flusitozin	0.06-8	0.06	0.12
<i>C. tropicalis</i> (17)	Flukonazol	0.25-16	2	4
	Vorikonazol	0.008-1	0.25	0.5
	Posakonazol	0.03-1	0.25	1
	İtrakonazol	0.06-0.5	0.25	0.5
	Kaspofungin	0.015-0.06	0.03	0.06
	Anidulafungin	0.015-0.06	0.015	0.06
	Mikafungin	0.008-0.03	0.015	0.03
	Amfoterisin B	0.5-1	1	1
	5 Flusitozin	0.06-64	0.06	0.25
<i>C. glabrata</i> (13)	Flukonazol	8-16	16	16
	Vorikonazol	0.25-1	0.5	1
	Posakonazol	0.5-2	1	2
	İtrakonazol	0.5-1	0.5	1
	Kaspofungin	0.06-0.12	0.06	0.12
	Anidulafungin	0.015-0.06	0.03	0.03
	Mikafungin	0.015-0.015	0.015	0.015
	Amfoterisin B	0.5-1	1	1
	5 Flusitozin	0.06-0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i> (8)	Flukonazol	16-256	64	256
	Vorikonazol	0.12-8	0.25	8
	Posakonazol	0.06-0.5	0.12	0.5
	İtrakonazol	0.03-1	0.25	1
	Kaspofungin	0.12-0.25	0.12	0.25
	Anidulafungin	0.015-0.06	0.06	0.06
	Mikafungin	0.12-0.25	0.12	0.25
	Amfoterisin B	0.25-1	0.5	1
	5 Flusitozin	1-16	4	8
Bütün türler (102)	Flukonazol	0.012-256	0.5	16
	Vorikonazol	0.008-8	0.015	0.5
	Posakonazol	0.008-2	0.03	1
	İtrakonazol	0.015-1	0.06	0.5
	Kaspofungin	0.015-8	0.06	0.5
	Anidulafungin	0.015-2	0.03	1
	Mikafungin	0.008-2	0.015	1
	Amfoterisin B	0.12-2	0.5	1
	5 Flusitozin	0.06-64	0.06	2

4.4.3. Kalite kontrol suşları

CLSI M27-S4, daha önce bahsedildiği gibi tüp mikrodilüsyon testi için önerilen kalite kontrol suşlarının kullanılmasını önermektedir. Bu suşların ATCC 22019 *C. krusei* ve ATCC 6258 *C. parapsilosis* çalışılmıştır. 24 ve 48 saatteki ortaya çıkan MİK aralık değerleri Tablo 4.9’da belirtilmiştir. Kalite kontrol sonuçları, *CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)* doküman M27-S4’de belirtilen beklenen MİK aralıklarına uygun çıkmıştır (207).

Tablo 4.9. *Sensititre Yeast One* panelinde çalışılan ATCC 22019 *C. krusei* ve ATCC 6258 *C. parapsilosis* için 24 ve 48 saatteki ortaya çıkan MİK aralık değerleri.

Antifungal ajanlar	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258		<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	
	24.saat MİK değeri (µg/ml)	48.saat MİK değeri (µg/ml)	24.saat MİK değeri (µg/ml)	48.saat MİK değeri (µg/ml)
Posaconazole	0.12	0.5	0.03	0.12
Vorikonazol	0.12	0.25	0.015	0.12
Flukonazol	16	32	1	4
Itrakonazol	0.12	0.25	0.06	0.25
Amfoterisin B	0.5	1	0.25	1
5 - Flucytosine	8	16	0.06	0.25
Anidulafungin	0.06	0.12	0.5	1
Caspofungin	0.25	1	0.25	0.5
Mikafungin	0.12	0.25	0.5	1

Duyarlılık testleri antifungal tedaviye yön vermesinin yanı sıra, in vitro koşullarda dirençli izolatların belirlenmesini de sağlamaktadır (234, 239).

4.5. Tedavi

Çalışmaya alınan kandidemili hastaların 71 (%69,6)’inin tedavi aldığı, 31 (%30,4)’inin antifungal tedavi almadığı saptanmıştır. Antifungal tedavi alan 71 hastanın 28 (%39,4)’inde kandidemi tedavi edilmiştir. Tedavi için en sık kullanılan antifungal ajanın %53,01 oranla flukonazol olduğu saptanmıştır. Kandidemi tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar ve süreleri, hastaların kendi hekimleri tarafından tedavi yanıtına ve *Candida* tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık test sonucuna göre belirlenmiş veya değiştirilmiştir. Kandidemi tedavisi

için kullanılan antifungal ilaçlar ve ortalama kullanım süreleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Kandidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süreleri.

Antifungal ilaç	Ortalama kullanım süresi (gün) *(Ortalama± SS)
Flukonazol	12,68 ± 11,16
Vorikonazol	10,75 ± 3,50
Anidulofungin	14,53 ± 14,38
Kaspofungin	12,08 ± 10,46
Amfoterisin B	17,40 ± 8,01

*standart sapma

Tedavi alan hastaların 32 'sinde (%45,1) kontrol kan kültürü gönderilmiş ve steril olarak sonuçlanmıştır. Kandidemi tespit edilen 3 hasta hiç tedavi almadan taburcu olmuştur ve çalışmanın tamalandığı sürede hala yaşamaktadır.

4.6. Mortalite

Çalışmaya alınan 102 hastada toplam mortalite oranı %56,9 (58/102), kandidemi ilişkili kaba mortalite oranı ise %79,3 (46/58) olarak saptanmıştır. Hastaların 13'ü (%12,7) başka kuruma sevk edilmiştir ve son durumları bilinmemektedir. Tüm risk faktörleri ve altta yatan hastalıklar ile mortalite arasında istatistiksel anlamda ilişki olup olmadığına bakılmıştır.

Mekanik ventilatör kullanımı, santral venöz kateter kullanımı ve total parenteral nutrisyon desteği alan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Mekanik ventilatör kullanımı olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Santral venöz kateteri olan hastalarda mortalite oranı daha yüksektir ($p=0,002$). Total parenteral nütisyon desteği alan hastalarda mortalite oranı yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Diğer risk faktörleri ve altta yatan hastalıklar ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Mortalite ve risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Mortalite ile risk faktörleri arasındaki ilişki.

Risk faktörleri	Ölüm n (%)	Sağ kalım n (%)	*p
Yaş			
<65 yaş	42 (72,4)	21 (67,7)	0,644
>65 yaş	16 (27,6)	10 (32,3)	
Cinsiyet			
Kadın	26 (44,8)	12 (38,7)	0,578
Erkek	32 (55,2)	19 (61,3)	
Diabetes melitus	15 (25,9)	13 (41,9)	0,120
Kronik böbrek yetmezliği	10 (17,2)	8 (25,8)	0,338
Gastrointestinal kanama	0 (0)	2 (6,5)	0,119
Malignite varlığı	36 (62,1)	16 (51,6)	0,340
KOAH	13 (22,4)	8 (25,8)	0,719
Kalp yetmezliği	10 (17,2)	7 (22,6)	0,542
Parenteral nutrisyon alımı	48 (82,8)	16 (51,6)	0,002
Steroid kullanımı	27 (46,6)	15 (48,4)	0,869
İmmünsüpresif ajan	36 (62,1)	17 (54,8)	0,508
Nötropeni	13 (22,4)	5 (16,1)	0,482
Mekanik ventilatör	29 (50,0)	5 (16,1)	0,002
Santral venöz kateter	52 (89,7)	19 (61,3)	0,002
Üriner kataterizasyon	56 (96,6)	30 (96,8)	0,999
Diyare	3 (5,2)	1 (3,2)	0,999
İleus	14 (24,1)	3 (9,7)	0,098
Akut nekrotizan pankreatit	1 (1,7)	0 (0,0)	0,999
Abdominal cerrahi girişim	25 (73,5)	12 (75,0)	0,999
Eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyonlar	53 (91,4)	29 (93,5)	0,999
Kandidüri	12 (20,7)	5 (16,1)	0,602
GİS kandidiazis	14 (24,1)	4 (12,9)	0,209
Antibiyotik kullanımı	57 (98,3)	30 (96,8)	0,999
Antifungal kullanımı	14 (24,1)	3 (9,7)	0,098

*standart sapma

Kandidemili hastalarda *C. albicans* ve albicans dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım açısından ve tüm *Candida* türleri arasında, ölüm ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. *C. albicans* ve albicans dışı *Candida*'lar arasında ölüm ve sağ kalım ilişkisi.

Kandida türü	Ölüm n (%)	Sağ kalım n (%)	*p değeri
<i>Candida albicans</i>	17 (29,3)	13 (41,9)	0,248
Albicans dışı <i>Candida</i>	41 (70,7)	18 (58,1)	

Ölüm gerçekleşen hastaların %29,3'ünde (17/58) ölümden sonra kan kültüründe *Candida* üremesi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda belirtilen kandidemi tedavi edilme tanımlarına göre antifungal tedavi alanların %39,4 (28/71)'ü iyileşerek sağ kalmış, %53,6 (38/71)'sı ölmüştür. Tedavi almayan hastaların %9,7 (3/31)'si sağ kalmış, %25,8 (8/31)'i başka hastaneye sevk edilmiş, %64,5 (20/31)'i ise ölmüştür.

Tedavi edilenler ile edilmeyenler arasında ölüm ve sağ kalım açısından istatistiksel analiz yapılmıştır ve anlamlı fark saptanmıştır. Tedavi edilen hastalarda sağ kalım oranı istatistiksel açıdan yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,011$).



5. TARTIŞMA

Hastane kaynaklı fungal enfeksiyonların sıklığı gittikçe artmakta olup, *Candida* türlerinin sebep olduğu fungemiler ilk sırada yer almaktadır. Kandidemi yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Hastanede kalış süresinin uzamasına ve bunun sonucunda da hastane masraflarının artmasına sebep olmaktadır. Kandidemi için atfedilen mortalite oranının %30-40 civarında olduğu düşünülmektedir (14, 17). Kandidemi tablosu hastanede yatış süresinin 3,5 günden 30 güne kadar uzamasına, 6.214 - 92.226 dolar ek maliyete sebep olduğu saptanmıştır (5).

Son yıllarda kandidemi insidansının giderek arttığı görülmektedir (240). Hastalara tanı ve tedavi amacıyla yapılan girişimsel işlemlerde artış, konak savunmasının baskılanmasına ve bozulmasına sebep olan tedavilerin uygulandığı hasta profilinin artması, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların kullanımının artması, uzun süreli kateter kullanımı ve nadir görülen *C. glabrata* gibi *Candida* türleri için yeni kan kültür sistemleri ile daha sık tanımlayabilme gibi pek çok faktörün bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (241, 242, 243, 244, 245). Ancak hastane kaynaklı kandidemi insidansının azaldığı veya değişmediğini gösteren bazı çalışmalar da bildirilmiştir (147, 246).

Ülkemizde kandidemi insidansı Çelebi ve arkadaşlarının (247) 1997-2005 yıllarını kapsayan prospektif çalışmasında 1000 başvuruda 5.1 vaka olarak tespit edilmiştir. Gürcüoğlu ve arkadaşlarının (248) 1996-2007 yılları arasında retrospektif çalışmasında 1000 başvuruda 1.9 vaka olarak bulunmuştur. Yapar ve arkadaşlarının (249) 2000-2003 yılları arasında yaptığı retrospektif çalışmasında 1000 başvuruda 0.56 vaka olarak saptanmıştır. Gültekin ve arkadaşlarının (250) 2003-2009 yılları arasındaki retrospektif çalışmasında 1000 başvuruda 0.8 vaka (0.4-1) olarak tespit edilmiştir.

Avrupa ve Amerika'da yapılmış çok merkezli, laboratuvara dayalı çalışmalarda ise kandidemi insidansı 1000 başvuruda 0.1-3.7 vaka (251, 252, 253) hastane bazlı çalışmalarda da 1000 başvuruda 0,09-5.1 vaka (254, 255, 256) olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kandidemi insidansı 1.000 başvuruda 1.22 vaka olarak saptanmış olup, literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur.

CDC 2008 -2011 yılları arasında kandidemi insidansını Atlanta’da 13.3/100.000, Baltimore’da 26.2 / 100.000 olarak tespit etmiştir (257).

Bir yaş altı ve 70 yaş üstünde invazif kandidoz insidans hızı daha yüksek olarak saptanmıştır (251, 258).

Yapılan çalışmalar, kandidemi insidansının ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı merkezleri arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bunun önemli nedenleri arasında; tıbbi bakım ve eğitim programları için kaynakların farklı olması, hastanelerde enfeksiyon kontrol programlarının uygulanmasındaki zorluklar, yoğun bakım ünitelerinde çalışan sağlık çalışanlarının sınırlı sayıda olması, profilaktik ve ampirik antifungal tedavi kullanımındaki farklılıklar sayılabilir.

Daha önce bahsedildiği gibi sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların yaklaşık %15 mantarlardan kaynaklanır. *Candida* ise tüm invazif mantar enfeksiyonlarının %70-90’ını oluşturmaktadır. *Candida* %17’lik enfeksiyon oranı ile üçüncü yada dördüncü en yaygın patojen olarak tespit edilmiştir (4). *Candida* yoğun bakım üniteleri hastalarında ağır mantar sepsisi ya da septik şokun en sık sebebi olarak bilinmektedir (7, 8).

NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) tarafından kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri içinde *Candida* türleri en yaygın dördüncü etken olarak tespit edilmiştir (5, 28, 259).

Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonları daha önce söz ettiğimiz gibi çoğunlukla hızlı ilerleyen, ağır seyirli, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklardır. Bu nedenle ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinmektedir. İnvazif kandidozun mortalitesi %5 ile %71 arasında bir yerlerde seyrettiği tespit edilmiştir (9, 10). Bu geniş aralık muhtemelen kritik hastalarda mantar enfeksiyonundan ölüp ölmediğini değerlendirmenin zorluğundan kaynaklanmaktadır. Septik şok tablosu geliştiğinde kandidemi %60’ın üzerinde mortalite oranına sahip olduğunu daha önce bahsetmiştik (7, 11, 12, 13, 14).

Kandidemilerin artan sıklığı ve yüksek mortalite ile seyretmesi, hastalığın erken ve doğru tanımlanmasını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada kandidemi ilişkili önemli risk faktörleri saptanmıştır (28, 260). Ancak risk faktörleri merkez ve hasta özelliklerine, uygulanan medikal

tedavilere ve invazif girişimlere, yapılan cerrahi işlemlere, kullanılan antifungal ajanlara ve antibiyotiklere göre değişmektedir.

Bazı çalışmalarda altta yatan solid organ ya da hematolojik malignitesi olması, yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, özellikle majör abdominal cerrahi girişim öyküsü olması yüksek risk faktörü olarak tespit edilmiştir (28, 261).

Çalışmaya aldığımız kandidemi gelişen tüm hastaların, belirlediğimiz potansiyel risk faktörlerinden en az birini taşıdığı gözlemlenmiştir. En sık görülen risk faktörleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98) ve sırasıyla üriner kateter varlığı (%96,1), eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyon varlığı (%92,2), santral venöz kateter (%80,4) kullanımı olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan kandidemili hastaların altta yatan hastalıkları irdelendiğinde 61'inde (%59,8) malignite varlığı saptanmıştır. Maligniteli hastaların %41'inde primer gastrointestinal sistem malignitesi varlığı tespit edilmiştir. Tüm onkolojik malignitesi olan hastaların %63,9'unda metastaz olduğu saptanmıştır.

Literatürde yapılmış çalışmalarda, kandidemi ilişkili risk faktörleri arasında en sık olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%95,6), santral kateter uygulaması (%97,8), mekanik ventilasyon (%64,4) ve üriner kateter uygulaması (%73,3) yaklaşık olarak benzer oranlarda saptanmıştır (262, 263, 264, 265). Bu çalışmalarda kandidemi risk faktörleri arasında antibiyotik kullanım oranları dışındaki risk faktörleri oranları, bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlardan yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin, bizim merkezimizdeki hastaların altta yatan hastalık dağılımı ve girişimsel süreçlerdeki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizden Yapar ve arkadaşlarının (249) 2010 yılında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında kandidemi gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; üretral kateter uygulaması, önceden antibiyotik kullanımı, eritrosit süspansiyon transfüzyon ve parenteral nütrisyon olarak tespit etmişlerdir. Bassetti ve arkadaşlarının (266) prospektif vaka kontrol çalışmasında ise kandidemi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri; santral venöz kateter uygulamaları, hastanede kalış süresi, öncesinde bakteriyemi ya da kandidemi atağı, parenteral nütrisyon ve kronik renal yetmezlik olarak bulmuşlardır.

Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer şekilde gibi birçok bağımsız risk faktörü saptanmıştır (267, 268). Bizim çalışmamız gözlemsel, laboratuvara dayalı bir çalışma olduğu için kandidemi ilişkili bağımsız risk faktörleri tespit edilememiştir.

Literatürde birçok çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatış kandidemi için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leroy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Fransa’da yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 180 hastada kandidemi risk faktörleri olarak, cerrahi girişim, mekanik ventilatör kullanımı, öncesinde antibiyotik tedavi alımı, nötropeni, solid ve hematolojik malignite varlığı tespit edilmiştir (11).

Yapılan plasebo kontrollü iki randomize çalışmada, Cerrahi Yoğun Bakım Ünitelerinde (269) ve mekanik ventilatör kullanımı olan (161) hastalarda yaygın olarak flukonazol profilaksisi kullanılması durumunda invazif kandidoz insidansının azaldığı görülmüştür. Her iki çalışmada da kandidüri varlığının nihayetinde invazif kandidoz ve kandidemi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kandidemli hastaların %21.6’sında kandidüri saptanmıştır. Bunların çoğunluğu Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalar olarak tespit edilmiştir.

CLSI 2012 yılında, sık görülen beş *Candida* türünün (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*) BMD (broth microdilution) testlerinde, sistemik etkili triazololler (flukonazol ve vorikonazol) ve ekinokandinler (anidulofungin, kaspofungin ve mikafungin) için yeni “türe özgü” CBP belirlemesi nedeniyle, tür tanımlamasının artık daha da önemli olduğunu ve *Candida albicans* veya albicans dışı *Candida* olarak tanımlamanın yeterli olmayacağını vurgulanmaktadır (111, 207, 234, 270).

Çalışmamızda kandidemli hastaların %36.3’ünde etken *C. albicans* iken, %63,7’sinde albicans dışı *Candida*’lar saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen tür olarak tespit edilmiş olup, bunu *C. parapsilosis* (%22,5), *C. tropicalis* (%16,7) ve 4. sırada da *C. glabrata* (%12,7) izlemektedir. Daha nadir görülen türlerden *C. krusei* 8 (%7,8), *C. kefyr* 2 (%2), *C. guilliermondii* (%1) ve *C. lusitaniae* (%1) çalışmamızda saptanan diğer *Candida* türleridir.

Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak kandidemi etkenleri arasında en sık *C. albicans* görülmektedir (148, 271). Son 20 yılda tanımlanan

birçok risk faktörünün albicans dışı *Candida* türlerinin; özellikle de *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*'in artışına neden olduğu bildirilirken (272), bu durumun aksine, tanımlanan bazı risk faktörlerinin ise kandidemi etkeni olarak albicans dışı *Candida* türlerinin artışından sorumlu olmadığı gösterilmiştir (273, 274). Birçok merkezde kandidemi etkeni *C. albicans* sıklığı azalma gösterirken, albicans dışı *Candida* türlerinde artma eğilimi olduğu görülmüştür (5, 257, 261). Latin Amerika'da yapılan çalışmalar göstermiştir ki kandidemi etkeni olarak en yaygın görülen tür *C. albicans*'tır. 2. sırada *C. parapsilosis* gelmektedir (73). Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da alınan enfeksiyon kontrol önlemleri ve santral venöz kateter kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73).

Avrupa ülkelerinde ülkeden ülkeye farklılıklar vardır. Örnek olarak Finlandiya'da 1995-1999 ve 2004-2007 yılları arasında *C. albicans* insidansı tüm görülen *Candida* türlerine göre oranı sırasıyla %70 ile %65 olarak bulunmuştur (275, 276). *C. glabrata* ikinci en yaygın tür olarak tespit edilmiştir. İsveç ve İsviçre'de *C. albicans* oranı %67 olarak saptanmıştır, bunu ikinci sırada *C. glabrata* takip etmektedir (148, 277). Hatta İsviçre'de son zamanlarda yapılan bir çalışmada *C. albicans* %61,9 oranıyla en sık etken olarak tespit edilmiş olup, bunu ikinci sırada %17,5 ile *C. glabrata* takip ettiği saptanmıştır (278). İspanya'da *C. albicans* oranı %50 olarak saptanmış olup, albicans dışı *Candida*'lardan en sık tür ise *C. parapsilosis* olarak tespit edilmiştir (279, 280). İtalya'da ise durum İspanya'dan pek farklı değildir, %50 oranında *C. albicans* görülmektedir ve bunu ikinci sırada *C. parapsilosis* takip etmektedir (281, 282).

Literatürde en sık belirlenen albicans dışı *Candida* türleri *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'dir (283).

Almanya'da Denmark ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada *C. albicans* oranı %50'den fazla bulunmuştur, ikinci sıklıkta görülen izolat ise *C. glabrata* olarak tespit edilmiştir (284).

Forest ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre *C. parapsilosis* sıklığında artış saptanmıştır (285).

Diekema ve arkadaşlarının Iowa Üniversitesinde 2004-2007 yılları arasında yaptığı bir çalışmada en sık etken *C. albicans*, ikinci sıklıkta *C. glabrata* tespit edilmiştir. Bu çalışmada iki kontrol grubu kullanılmıştır. 1. kontrol grubu 1983-

1986 yılları arasındaki flukonazol öncesi hastalar, ikinci grup ise 1997-2001 yıllarında ekinokandin öncesi hastalardır. Bu iki grupta karşılaştırma yapıldığında *Candida* tür dağılımında *C. albicans* sıklığında azalma (%61'den %60'a düşmüş) *C. glabrata* sıklığında artma (%0- %16'ya yükselmiş), *C. parapsilosis*'te değişme olmamıştır. Antifungal duyarlılığına bakılmıştır. Sadece *C. glabrata*'da %15 oranında flukonazol direnci saptanmıştır. Ekinokandin direnci hiçbir türde saptanmamıştır (286).

Ülkemizdeki Yapar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; *C. albicans* oranı %48.5 olarak saptanmıştır, %24.1 oranla ikinci en sık tür *C. tropicalis* olarak saptanmıştır (249).

Duran ve arkadaşlarının retrospektif yapmış oldukları bir çalışmada *albicans* dışı *Candida* 'lara bağlı kandidemi oranını (%64,2) *C. albicans*'a bağlı kandidemi oranından (%35,8) yüksek olarak saptamışlardır. Bunun *C. Parapsilosis*'i (%41,5) ise en sık kandidemi etkeni olarak bulmuşlardır (287).

Gültekin ve arkadaşlarının (250) 2003-2009 yılları arasında yaptığı retrospektif bir çalışmada; %49'u *C. albicans*, %51'i *albicans* dışı *Candida* olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde (247, 248, 288, 289, 290, 291) (%37.1-57.7) ve yurt dışında (253, 292, 293) (%35.6-64) yapılan birçok çalışmada kandidemili hastalarda en sık izole edilen tür *C. albicans* olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, ülkemizdeki daha önce yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük oranda *C. albicans* izolatu tespit edilmiştir (%36,3). *C. albicans* türünün oranında yıllara göre azalma olduğunu bildiren (75) çalışmaların olmasının yanı sıra, belirgin bir azalma olmadığını gösteren (292, 294) çalışmalar da bulunmaktadır. Antifungal profilaksinin artmış kullanımının da *C. albicans* izolasyonundaki azalıştan sorumlu faktörler arasında yer aldığı bilinmektedir (253, 293).

Dizbay ve arkadaşlarının (295) yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları bir çalışmada, kandidemilerde en sık *C. parapsilosis* etken olarak saptanmış ve bunların bir kısmının enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmamasından kaynaklanan bir salgın sonucu olduğu gösterilmiştir. *C. parapsilosis*'in sağlık çalışanların ellerinde bulunabilmesi ve hastane ilişkili bulaşı nedeniyle özellikle

enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterince uygulanamadığı yerlerde insidansının arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda kateter ilişkili kandidemilerde *C. albicans*'tan sonra ikinci sıklıkla *C. parapsilosis* (%22,4) saptanmıştır. Bu sonucun invazif girişimlerde enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada (249) ve Basetti ve arkadaşlarının İtalya'da yapmış olduğu bir çalışmada (266) bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu durum *C. parapsilosis*'in yabancı cisimlere adezyonu, biyofilm oluşturma özelliği, sağlık çalışanlarının ve hastanın cildinde sıklıkla kolonize olması ile açıklanabilir.

Son yapılan retrospektif analizlere göre nötropenik olmayan ve özellikle kan kültüründe *C. parapsilosis* üremesi olan hastalarda klinik iyileşmenin sağlanması açısından santral venöz kateterin en erken sürede çekilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (6, 296).

C. parapsilosis 1 yaş altında sık etken iken, *C. glabrata* yaşlılarda daha yaygın olarak görülmektedir (5, 28).

Çalışmamızda *C. tropicalis* (%16,7) kandidemi etkenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizdeki bazı çalışmalarda *C. tropicalis* oranları bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir (81, 247), bazı çalışmalarda ise düşük saptanmıştır (248, 289, 297). Çalışmamızdaki *C. tropicalis* oranları Güney Amerika, Doğu Asya (265), Güneydoğu Asya (298), Ortadoğu (299), Brezilya (253) gibi ülkelerde yapılan çalışmalara benzer iken Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerindeki yapılmış çalışmalardan (300, 301) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda *C. tropicalis* oranlarımızın yüksek olması kandidemili hastalarda önceden antifungal tedavi kullanımının düşük olması ve coğrafik özellikler ile ilişkili olabilir.

C. glabrata ilişkili kandidemi gelişiminde flukonazol kullanımının önemli olduğu gösterilmekle birlikte, yaş ve antibiyotik kullanımının da önemli faktörler olduğu bildirilmektedir (292, 302). Çalışmamızda *C. glabrata* kandidemi etkeni olarak %12,7 oranında saptanırken, ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda %4.8 ile %12 arasında farklı oranlarda bulunmuştur (80, 249, 250, 303).

Kandidemi etkeni olan *C. glabrata* oranları Amerika’da yapılmış bazı çalışmalarda sırasıyla %18 (20), %27 (18) ve %27 (257) oranlarıyla bizim oranlarımızdan yüksek, Avrupa ülkeleri ve Latin Amerika’daki çalışmalarda ise bizim çalışmamızdaki gibi düşük saptanmıştır (261, 304).

Çalışmamızda *C. krusei* %7,8 oranında saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda *C. krusei* kandidemisi gelişimine, öncesinde azol grubu antifungal ajanlarla karşılaşmanın neden olduğu gösterilmiştir (67, 305).

Ülkemizden yapılmış çalışmalarda *C. krusei* kandidemi etkeni olarak %0,7 ile %7 arasında farklı oranlarda saptanmıştır (75, 80, 248, 249, 250, 288). Diğer ülkelerde yapılmış çok merkezli laboratuvara dayalı çalışmalarda (275, 306, 307, 308) kandidemi etkeni *C. krusei* %1 ile %10.6 arasında bildirilirken, hastane bazlı çalışmalarda (18, 20, 222, 257, 309, 310, 311, 312) ise %0.7 ile %6 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen oran, hem ülkemizdeki çalışmalara göre hem de dünyadaki hastane bazlı çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların çoğunlukla onkolojik ve hematolojik malignitesi olan hastalardan oluşması bu sebeple azol profilaksisi almış olmaları nedeniyle bu oranın yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Risk faktörleri ile *Candida* türleri arasında ilişki olup olmadığına dair çeşitli çalışmalar yapılmış ve albicans dışı *Candida*’lara sebep olan risk faktörleri araştırılmıştır. *C. glabrata* ve *C. krusei* için risk faktörleri; uzun süre santral venöz kateter kullanımı, profilaksi ya da tedavi amaçlı flukonazol kullanımı, ileri yaş, abdominal cerrahi girişim varlığı, intravenöz ilaç kullanımı, streoid kullanımı, kandidüri varlığı önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. *C. parapsilosis* ile genç yaş, daha önce tedavide ekinokandin kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerinde yetersizlik gibi risk faktörleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (1, 313, 314).

Avusturalya’da yapılan yerel prospektif bir çalışmaya göre, 2001-2005 yılları arasında 50 YBÜ’ini içeren bir merkezde, albicans dışı *Candida* enfeksiyonlarının risk faktörleri; kandidemi öncesi sistemik antifungal tedavi alımı, gastrointestinal cerrahi girişim varlığı, ileri yaş ve intra venöz ilaç kullanımı olarak tespit edilmiştir (268).

Bizim çalışmamızda kandidemi ile ilişkili tanımlanan tüm risk faktörleri *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* ile infekte olan hastalar için ayrı ayrı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu risk faktörlerinden sadece gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarla *Candida albicans* görülme sıklığının artmış olduğu tespit edilmiştir. Albicans dışı *Candida*'ların görülme sıklığında artışa sebep olan herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır.

Antifungal duyarlılık testlerinin rutin uygulanmasının, tedavi seçiminde ve lokal direncin monitörize edilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir (314, 315).

Candida türünün duyarlı olduğu bilinen antifungal tedaviye başladıktan sonra gelişen tedaviye yanıtızlık durumunda veya sonrasında gelişebilecek direncin değerlendirilmesinde antifungal duyarlılık testlerinin önemi daha da artmaktadır. *Candida* türleri için son zamanlarda artan çoklu ilaca direnç gelişimi nedeniyle gelecekte tedavi seçeneklerinin daha komplike hale geleceğinden bahsedilmektedir (6, 8, 106, 317).

CDC'nin yaptığı araştırmaya göre azol ve ekinokandinlere dirençli izolatların sebep olduğu *Candida* enfeksiyonlarının insidansının giderek arttığını ve bu durumun gelecekte toplum sağlığını ciddi düzeyde tehdit edecek bir sorun olacağı bildirilmiştir (318). Direnç görülme oranı en sık olan üç izolat üzerinde durulmaktadır; bunlar *C. glabrata*, *C. parapsiosis*, *C. tropicalis*'dir.

Çalışmamızda *Candida* türlerinin hepsine antifungal duyarlılık testi çalışılmıştır. Buna göre tüm *Candida* suşları arasında en fazla direnç vorikonazole (%2,9) ve flukonazole (%2,9) bulunmuştur. *C. albicans* suşlarında hiçbir antifungal ajana direnç saptanmamıştır. Albicans dışı *Candida*'lardan *C. parapsiosis*'in %8,7 flukonazol direnci, %4,3 vorikonazol direnci saptanmıştır. *C. tropicalis*'in %5,9 flukonazole, %5,9 vorikonazole dirençli bulunmuştur. *C. krusei* de %12,5 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada (319) *Candida* türlerinde flukonazol direnci %10 iken amfoterisin B direnci hiç saptanmamıştır. Aynı çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci %2,2, albicans dışı *Candida*'larda flukonazol direnci %11,4 olarak saptanmıştır. Yine ülkemizde yapılmış bir çalışmada (79) tüm *Candida* suşları arasında en fazla direnç itrakonazolde (%27,5) sonrasında sırası ile flukonazol (%20), vorikonazol (%5,7), kaspofungin (%2) ve amfoterisin B'de

(%1.4) bulunmuştur. Her iki çalışmada da direnç oranları bizim çalışmamızdan farklı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada 1997-2007 yılları arasında yapılan 40 ülkenin katıldığı bir çalışmada *C. albicans* izolatlarında flukonazol direnci %1,4 olarak bulunmuş. Vorikonazol direnci %1,2 olarak bulunmuştur (319). Bizim çalışmamızdaki *C. albicans* için flukonazol ve vorikonazole direnç saptanmamıştır. Farklı olarak 2 *C. albicans* izolatu (n=37) %5,4 oranında kaspofungine orta düzey duyarlı olarak tespit edilmiştir. Literatürde *C. albicans* ve diğer yaygın görülen *Candida* türleri için ekinokandin direnci <%1 olarak bildirilmiştir (111, 317).

Candida glabrata türü potansiyel çoklu ilaca direnç oluşturabilme özeliği nedeniyle tehlikelidir. The SENTRY Surveillance Program'ın son 19 yılda *C. glabrata* için azol ve ekinokandin direncinin arttığına dair veriler saptanmıştır (126, 321). SENTRY Antifungal Surveillance Programına göre kandidemiye sebep olan *C. glabrata* frekansı %18'den (1992-2001) %25'e (2001 -2007) yükselmiştir. Aynı zamanda flukonazol direnci %9'dan %14'e yükselmiştir (322).

C. glabrata için Amerika'da %30 civarında flukonazol direnci bildirilmiştir. Ekinokandin direnci ise %8-10 arasında seyretmektedir (109, 322, 323, 324). Amerika'da yapılan bir başka çalışmada da 2006-2010 yılları arası kan kültürlerinden izole edilen 1669 *C. glabrata* izolatında flukonazol direnci %9,7 olarak bulunmuştur (322).

Avrupa ülkelerinde Denmark ve arkadaşları tarafından da benzer sonuçlar bulunmuştur (284, 325).

Ülkemizde Aydın ve arkadaşlarının (326), Gürcüoğlu ve arkadaşlarının (248) ve Dagi ve arkadaşlarının (291) yaptığı çalışmalarda *C. glabrata* kökenlerinde flukonazol direnci saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki *C. glabrata* izolatlarında flukonazol direnci saptanmamıştır.

C. krusei değişmiş sitokrom p450 enzimi ile flukonazole intrinsek dirençlidir (125). Yapılan çok merkezli bir çalışmada *C. krusei*'de vorikonazol direnci bölgeler göre değişmekle birlikte %7,4 olarak bulunmuş (327). Çalışmamızda *C. krusei* için vorikonazol direnç oranı %12,5 ile daha yüksek bulunmuştur.

Ekinokandinlere en yüksek MIC değeri *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'de bulunmuştur.

C. parapsilosis'in ekinokandin duyarlılığının azaldığı bilinen bir gerçektir (328). Ancak *C. parapsilosis*'te ekinokandinlere karşı direnç gösterilememiştir (20, 329). Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Ülkemizde Saraçlı ve arkadaşlarının (330) ve Gürcüoğlu ve arkadaşlarının (248) yaptığı çalışmalarda *C. parapsilosis* kökenlerinde flukonazol direnci saptanmıştır. Bizim çalışmamızda %8,7 oranında flukonazol direnci saptanmıştır. Brezilya'da 200 yataklı bir hastanede yapılmış bir çalışmada 28 *C. parapsilosis* izolatından 21 (%75)'inde flukonazole direnç saptanmıştır (331). Fransa'da yapılan bir çalışmada *C. parasplosis* izolatlarının %10,7'sinde flukonazol direnci saptanmıştır (332).

C. tropicalis tüm azollere ve ekinokandinlere duyarlıdır. Amerika'da *C. tropicalis* izolatların flukonazole direnç geliştirme hızı %2,4-4,8 oranındadır. Flukonazol direnci bazen vorikonazol ve posakonazole karşı çapraz direnç gelişimine neden olur (328). Almanya ve Avusturya'da yapılan bir çalışmada *C. tropicalis* için %38 gibi yüksek oranda vorikonazol direnci tespit edilmiştir (333). Danimarka'da ise vorikonazol direnci %6 oranında bulunmuştur (284). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (334) *C. tropicalis* izolatı için %7,7 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda %5,89 oranında flukonazol ve aynı oranda vorikonazol direnci saptanmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalara göre yüksek, ülkemizdeki bazı çalışmalara göre düşük oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda kandidemi kaba mortalite oranı %79,3 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış çalışmalarda (253, 262, 335, 336) kaba mortalite oranları %19-54 gibi değişik oranlarda bildirilmekte, bazı çalışma raporlarında ise atfedilen mortalite oranları %5-71 olarak saptanmıştır (253, 336). Çalışmamızdaki kandidemiye bağlı kaba mortalite oranı literatüre göre yüksek olarak tespit edilmiş olup bunun nedeni geç tanı konulması, hatta bazı hastalarda mortalite sonrasında kandidemi tespit edilmesinin sebep olduğu düşünülmüştür. Ampirik ya da preemtif tedavinin başlanmasında geç kalındığı düşünülmektedir.

Literatürde kan kültüründe *Candida*'nın üremesi ortalama süresi 2-3 gün olarak bulunmuştur (337). Bizim çalışmamızda ortalama 4 gün olarak tespit

edilmiş olup bu durum literatüre göre daha uzundur. Daha kısa sürede tanıya yardımcı olacak yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Taur ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kandidemili kanser hastalarında kan kültürde üreme saptandığı zamanda inkübasyon periyodunun uzun sürmesi nedeniyle tanı konmasında gecikmeye bağlı olarak mortalitenin arttığı görülmüştür. Mortalitenin kan kültürünün inkübasyonda geçen her saat için 1.025 kat arttığı gösterilmiştir. Kan kültürü pozitif olana kadar 24 saat geçmiş ise ölüm oranı 2 kat arttığı gösterilmiştir (338).

Kandidemili hastalar diğer kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalara göre 2 kat daha fazla ölüm riskine sahiplerdir (59). Antifungallere dirençli organizma varlığı, yetersiz doz ve sürede antifungal alımı, santral venöz kateterinin kötü bakımı, hiç antifungal tedavi almama ya da gecikmiş tedavi uygulamaları mortalite için değiştirilebilir faktörlerdir. Birçok çalışmada 12-24 saatten uzun süren gecikmiş tedavi ya da yetersiz tedavi, kandidemili hastalarda mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (7, 25, 222).

Labelle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada santral venöz kateter ve yükleme dozu yapılmadan flukonazol tedavisi verilmesi mortaliteyi arttıran tedavi ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir. Mortaliteyi azaltmak ve hastaların taburculuk oranını arttırmak için yeterli süre ve dozda tedavi verilmesi ve santral venöz kateterlerinin çıkarılması gerekliliğini vurgulamaktadır (339).

Wisplinghoff ve arkadaşların yapmış olduğu bir çalışmada *Candida*'ların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları daha ağır inflamatuvar reaksiyona sebep olmaktadır. *S. aureus*'a bağlı sepsisle kıyaslandığında daha mortal olduğu tespit edilmiştir (340). Sepsisli hastalarda ampirik antibiyotik ya da antifungal tedavinin ilk 1 saat içinde başlanması gerektiği, geciktiği her saat için mortalite oranı %8 artmakta olduğu saptanmıştır (341, 342, 343).

Andes ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü bir meta-analiz çalışmasına göre tedavide ekinokandin kullanımının ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (344).

Tedavi yönetimi multidisipliner bir yaklaşımdır. Gereksiz antimikrobiyal ilaç kullanımı azaltılmalı ve maliyet düşürülmelidir. Klinik endikasyon net belirlenmeli ve yeterli süre tedavi verilmelidir. Gerekli süreden önce tedavi kesilmemelidir.

Ampirik tedavi spesifik etken tespit edildiğinde en erken sürede deskalasyon yapılmalıdır (hızlı tanı, kültür sonuçları ve antifungal direnç tespiti sonrası). Doğru ilaç, doğru doz ve doğru hasta seçimi hastaneyle ilişkili enfeksiyonların azalmasını ve maliyette düşmesini sağlar (167, 324, 345). Ampirik tedavi seçimi lokal epidemiyolojiye uygun şekilde yapılmalıdır (346, 347).

Çalışmamızda *C. albicans* ve albicans dışı *Candida*'lar ile mortalite arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada (348, 349) benzer şekilde *C. albicans* ve albicans dışı *Candida* ile gelişen kandidemili olgularında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Krcmery ve Barnes'nin (15) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Dimopoulos ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada ise albicans dışı *Candida* 'ların neden olduğu kandidemili hastalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak mortalitenin arttığı saptanmıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in etken olduğu kandidemi olgularında mortalitenin daha yüksek olduğu (15, 250, 293) *C. parapsilosis*'in etken olduğu kandidemilerde ise daha düşük olduğu (15, 253, 301) bildirilmiştir.

Kanada'da 1999 ile 2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada uygun ampirik antifungal tedavi başlanması ile (izolatların in vitro duyarlı olması durumunda) mortaliteyi %46'dan %27'ye düşürdüğü gösterilmiştir (233). Çalışmamızda kandidemili hastaların tedavi alanlar ile almayanlar arasında ölüm ve sağ kalım açısından istatistiksel analiz yapılmıştır. Tedavi alan hastalarda sağ kalım oranı istatistiksel açıdan yüksek olarak bulunmuştur.

Birçok araştırmacı seçilmiş hastalarda klinik risk faktörlerinin tespit edilerek profilaktik ya da ampirik antifungal tedavi verilmesini önermektedir (350, 351).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmada, hastanemizde yatan hastalarda gelişen kandidemilerin epidemiyolojisi ve risk faktörleri araştırılmış olup, ülkemizde ve dünya literatüründe yapılmış bazı çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmamızda kandidemi etkeni en sık *C. albicans* olup bunu *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izlemektedir. Antifungal ajanlara duyarlılığın azalmış olduğu ve intrinsek dirençli nadir görülen *Candida* türlerinin merkezimizde henüz sorun oluşturmadiğı düşünülmektedir. Çalışmamızda saptanan kandidemi risk faktörlerinin, kandidemi gelişme riski olan hastaların önceden belirlenmesinde, preemtif ve profilaktik antifungal tedavi başlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda saptanan kandidemi risk faktörleri göz önüne alındığında hastanemizde akılcı antibiyotik kullanımı, gereksiz ve uygunsuz invazif girişimlerin azaltılması ile kandideminin önlenebileceğı düşünülmektedir.

Kandidemili hastalarda kaba mortalite oranının yüksek olması ve mortalitenin, tedavinin geciktiğı her saat için katlanarak artması nedeniyle sağkalım açısından erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır. Mevcut tanı yöntemlerinin geç sonuç vermesi, yeni tanı yöntemlerinin araştırılması gerektiğini göstermiştir. Çalışmamızda antifungal tedavi alan hastaların %39,4'ü iyileşerek sağ kalmış, %53,6'sı ölmüştür. Tedavi almayan hastaların ise %9,7'si sağ kalmış, %64,5'i ölmüştür. Bu sonuç, kandidemi şüphesi olan hastalarda en kısa sürede risk faktörleri göz önüne alınarak, lokal epidemiyolojiye uygun ampirik ve preemtif tedavi başlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Klinik endikasyon net belirlenmeli ve yeterli süre tedavi verilmelidir. Ampirik tedavi hızlı tanı, kültür sonuçları ve antifungal direnç belirlendikten sonra en erken sürede deskalasyon yapılmalıdır.

Çalışmamızda *Candida* türlerinin hepsine antifungal duyarlılık testi çalışılmıştır. Buna göre tüm *Candida* suşları arasında en fazla direnç vorikonazole (%2,9) ve flukonazole (%2,9) bulunmuştur. *C. albicans* suşlarında hiçbir antifungal ajana direnç saptanmamıştır. Albicans dışı *Candida*'lardan *C.*

parapslosis'in %8,7 flukonazol direnci, %4,3 vorikonazol direnci saptanmıştır. *C. tropicalis*'in %5,9 flukonazol, %5,9 vorikonazol direnci bulunmuştur. *C. krusei*'nin %12,5 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Çalışmamızda kandidemi etkeni *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları incelendiğinde flukonazol ve vorikonazol direncinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu yüksek direnç oranlarının nedenini açıklayabilecek ayrıntılı analizler yapılamamıştır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta; kandidemi etkeni *Candida* suşlarının antifungal duyarlılık sonuçlarına göre merkezimizde kandidemi tedavisinde yan etkisi ve maliyeti düşük, yaygın kullanılan flukonazolün kullanımında dikkatli olunması ve kandidemi etkeni *Candida* suşları için tür tanımlamasının ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımıza göre azol direncinin yüksek saptanması nedeniyle antifungal direnç takibinin sürekli yapılması gerektiği düşünülmektedir.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Yetişkin Hastalarda Kandidemi Olgularının Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri, Antifungal Duyarlılıkları Ve Mortalite Açısından Farklılıklarının Saptanması

Hastane kaynaklı invazif mantar enfeksiyonları çoğunlukla ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı zor ve tedaviye dirençli enfeksiyonlar olmaları nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kandidemi etkenlerinin ülkeler arası, aynı ülkede yıllar veya hastaneler arasında, gerek insidans gerekse etken spektrumu açısından değişimler gösterdiği tespit edilmiştir.

1 Ağustos 2014 – 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yataklı servisler ve yoğun bakım ünitelerinde yatan ve rutin takiplerinde alınan kan kültürlerinde *Candida* üremesi olan 18 yaş üstü yetişkin hastalar, risk faktörlerinin saptanması, kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'ların tiplendirilmesi, antifungal duyarlılıklarının çalışması, *Candida* türüne göre hastanede yatış süresi, morbidite ve mortaliteye etkileri açısından prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra en az bir kan kültüründe *Candida spp.* üremesi olan ve CDC kriterlerine uygun olarak hastane kaynaklı kandidemi tanısı alan 102 hasta çalışmaya alınmıştır. Demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, risk faktörleri, klinik veriler, mikrobiyolojik verileri, antifungal duyarlılıkları, antifungal ve antibakteriyel tedavileri ve sonuçları çalışma için hazırlanan olgu takip formuna kayıt edilmiştir.

Kandidemi insidans hızı 1000 başvuruda 1.22 vaka olarak bulunmuştur. 102 kandidemili hastanın 37 (%36.3)'sinde etken *C.albicans* iken, 65 (%63,7)'inde albicans dışı *Candida*'lar saptanmıştır. *C. albicans* en sık görülen tür olarak tespit edilmiş olup, bunu *C. parapsilosis* 23 (%22,5), *C.tropicalis* 17 (%16,7), ve 4. sırada da *C. glabrata* 13 (%12,7) izlemektedir. En sık görülen risk faktörleri sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%98), üriner kateter varlığı (%96,1), eşlik eden hastane kaynaklı enfeksiyon varlığı (%92,2), santral venöz kateter (%80,4) kullanımı olarak saptanmıştır. Gastrointestinal sistem kanaması *C.*

albicans riskini arttırdığı görülmüştür. Çalışmaya alınan *Candida* türlerinin hepsine antifungal duyarlılık testi çalışılmıştır (anidulofungin, kaspofungin, mikafungim, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, flusitozin ve amfoterisin B). Antifungal duyarlılık testi olarak kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi olan Sensititre Yeast One paneli (TREK diagnostics, Thermofisher, United Kingdom) kullanılmıştır. Sensititre Yeast One panelinin değerlendirilmesinde CLSI M27-S4 verileri esas alınmıştır. Buna göre tüm *Candida* suşları arasında en fazla direnç vorikonazole (%2,9) ve flukonazole (%2,9) bulunmuştur. *C. albicans* suşlarında hiçbir antifungal ajana direnç saptanmamıştır. Albicans dışı *Candidalar*'dan *C. parapsilosis*'in %8,7 flukonazol direnci, %4,3 vorikonazol direnci saptanmıştır. *C. tropicalis*'in %5,9 flukonazol, %5,9 vorikonazol direnci bulunmuştur. *C. krusei*'nin %12,5 oranında vorikonazol direnci tespit edilmiştir. Kandidemi ilişkili kaba mortalite oranı ise %79,3 olarak saptanmıştır. Mekanik ventilatör kullanımı, santral venöz kateter kullanımı ve total parenteral nutrisyon desteği alınmasının mortaliteyi arttırdığı halde, diğer risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Altta yatan hastalıklardan en sık görülen Diabetes Mellitus ve ikinci sırada onkolojik malignite varlığı olarak saptanmıştır.

Kandidemi etkeni en sık *C. albicans* olup bunu *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izlemektedir. Antifungal ajanlara duyarlılığın azalmış olduğu ve intrensek dirençli nadir görülen *Candida* türlerinin merkezimizde henüz sorun oluşturmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda saptanan kandidemi risk faktörlerinin, kandidemi gelişme riski olan hastaların önceden belirlenmesinde, preemtif ve profilaktik antifungal tedavi başlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Candida, Kandidemi, antifungal duyarlılık

8. ABSTRACT

Evaluation of Epidemiology, Risk Factors, Antifungal Susceptibilities and Mortality of Candidaemia in Adult Patients Admitted to Akdeniz University Medical School Hospital

Hospital-acquired invasive fungal infections are known as the cause of serious morbidity and mortality due to the fact that they are rapidly progressing with severe course, difficult to diagnose and treatment resistant infections. Studies have shown that agents of candidaemia change between countries, years in the same country, or between hospitals, both in terms of incidence and agent spectrum.

Between August 1, 2014 and May 31, 2016, adult patients over the age of 18 who were hospitalized in the intensive care and other inpatient services of Akdeniz University Hospital and who had *Candida* growth in routine blood cultures were evaluated prospectively terms of risk factors, *Candida* types, antifungal susceptibilities, duration of hospitalization, morbidity and mortality according to *Candida* spp.

One hundred and two patients who had *Candida* spp. growth in at least one blood culture 48 hours after admission to the hospital and who were diagnosed with hospital-acquired candidaemia in accordance with the CDC criteria were included in the study. Demographic characteristics, underlying diseases, risk factors, clinical data, microbiological data, antifungal susceptibility, antifungal and antibacterial treatments and their results of the patients were recorded in a follow-up form.

The incidence rate of candidaemia was 1.22 cases per 1,000 cases. Of the 102 candidaemia patients, 37 (36.3%) had *C.albicans*, while 65 (63.7%) had non-*albicans Candida*. *C. albicans* has been identified as the most common species followed by *C. parapsilosis* 23 (22.5%), *C. tropicalis* 17 (16.7%) and *C. glabrata* 13 (12.7%). The most frequent risk factors were the use of broad spectrum antibiotics (98%), presence of urinary catheter (96.1%), accompanying hospital acquired infection (92.2%) and central venous catheter (80.4%). Gastrointestinal

system bleeding increased the risk of *C. Albicans*. Antifungal susceptibility tests of all *Candida* species were studied (anidulofungin, caspofungin, micafungin, fluconazole, voriconazole, itraconazole, flucytosine and amphotericin B). The colorimetric microdilution method Sensititer Yeast One panel was used as antifungal susceptibility test (TREK diagnostics, Thermofisher, United Kingdom). The evaluation of the Sensititer Yeast One panel is based on CLSI M27-S4 data. According to this among all *Candida* strains, the highest resistance was found in voriconazole (2.9%) and fluconazole (2.9%). No antifungal resistance was detected in *C. albicans* strains. Among non-albicans *Candida*, *C. parapsilosis* had 8.7% fluconazole and 4.3% voriconazole, *C. tropicalis* 5.9% fluconazole and 5.9% voriconazole, *C. tropicalis* 5.9% fluconazole and 5.9% voriconazole resistance. Voriconazole resistance was detected in 12.5% of *C. krusei*. The crude mortality rate associated with candidaemia was 79.3%. Although mechanical ventilator and central venous catheter use and total parenteral nutritional support increased mortality, other risk factors did not have any effect on mortality. Diabetes mellitus was the most common underlying disease followed by oncologic malignancy.

Candidaemia is most commonly caused by *C. albicans*, followed by *C. parapsilosis* and *C. tropicalis*. *Candida* species with reduced sensitivity or which are intrinsically resistant to antifungal agents are not yet a problem in our center. The risk factors determined in our study may be used for early recognition of patients at risk of developing candidaemia and may guide the initiation of preemptive and prophylactic antifungal therapy.

Key word: Candida, Candidaemia, Antifungal susceptibility

9. KAYNAKLAR

1. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida Albicans* Versus Non-*Albicans* Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome. *Anesth Analg* 2008; 106(2): 523-9.
2. Ghannoum MA. *Candida*: a causative agent of an emerging infection. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6(3): 188-96.
3. Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C; EPCAN Study Group. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007; 50: 302-10.
4. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Cornelius JC, Kieren AM, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 15; 62(4): e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16.
7. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46.
8. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 65–9.
9. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 419-25.
10. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172-77.
11. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, et al. AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-18.

12. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res*. 2011; 3: 65-71.
13. Bournoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY; CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 292-9.
14. Sobel JD, Vazquez J. Candidiasis in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24: 99-112.
15. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50(4): 243-60.
16. George D, Fortin N. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Critical Care and Trauma*. 2008; 106: 523-29.
17. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21.
18. Pfaller MA, Neofytos D, Diekema D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy [PATH Alliance^(R)] registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 323–31.
19. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:45–8.
20. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008–2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 561–6.
21. Sanghard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 73-85
22. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 445-52.
23. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359: 1135-44.
24. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Amfoterisin B ve Flukonazole İn Vitro Duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Dergisi* 2012; 28(3): 149-151.
25. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43(1): 25-31.

26. Grim SA, Berger K, Teng C. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 707–14.
27. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011; 49: 113–20.
28. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.
29. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1284-92.
30. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2): 244-51.
31. Rodloff AC, Koch D, Schaumann R. Epidemiology and antifungal Resistance In Invasive candidiasis, *Eur J Med Res* (2011) 16: 187-195.
32. Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G. Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 1998; 36 (Suppl 1): 52-6.
33. Mc Ginnis MR, Rinaldi MG. Selected medically important fungi and some common synonyms and absolute names. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 777-8.
34. Dixon DM, Fromtling RA. Morphology, taxonomy, and classifica of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington DC, American Society for Microbiology 1995; 699-708.
35. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Fungal classification, structure and replication. *Medical Microbiology Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier* 2005; 5: 67.
36. Yucel A, Kantarcıoglu AS. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31: 172-186.
37. Topcu Willke A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. In: Topcu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. (Edt). *Candida Enfeksiyonları*. 2. cilt, 3. baskı, Ankara, Nobel Kitabevi 2008.
38. Tümbay E, Seeliger HPR, Ang Ö, eds. *Candida and Candidamycosis*. New York, Plenum Press 1991.
39. Tümbay E. *Candida türleri*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, ed Ustaçelebi Ş, 1999.
40. Segal E, Elad D. *Candida species and Blastoschizomyces capitatus*. In: Ajello L, Hay JR (eds). *Topley and Willson’s Microbiology and Microbial Infections*. Vol. 4. Medical Mycology New York, Oxford University Press Inc 1998: 423.
41. Hannula J, Saarela M, Dogan B, Paatsama J, Koukila-Kahköla P, Pirinen S, et al. Comparison of virulence factors of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolate in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol* 2003; 41: 78-83.
42. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7): 1732–40.

43. Çerikcioğlu N. Candida Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2008; 2411-26.
44. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. Archives of Medical Research 2005; 36: 660-71.
45. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22: 89-94.
46. Puzniak L, Teustsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 628-33.
47. Warren NG, Haznen KC. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance. Manual of Clinical Microbiology 1999; 7: 1184-99.
48. Tiş R. Candida türlerinin restriksiyon enzim analizi ile identifikasyonu. Uzmanlık Tezi, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi 2007.
49. Bowman SM, Free SJ. The structure and synthesis of the fungal cell. Wall BioEssays 2006; 28: 863.
50. Cerikcioğlu N. Candida'ların ince yapısı. Candida Mikrobiyolojisi Ve Enfeksiyonları Simpozyumu Kitabı, Eskişehir 2002; 47-54.
51. Morrison CJ, Hurst SF, Reis E. Competitive binding inhibition enzyme-linked immunosorbent assay that uses the secreted aspartyl proteinase of Candida albicans as antigenic marker for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 835-848.
52. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of Candida albicans. Mycoses 2005; 48: 365.
53. Yucel A, Kantarcıoğlu AS. The determination of some virulence factors (phospholipase, protease, germ tube formation and adherence) of C. albicans and the correlative relationship of these factors. Turk J Infect 2001; 15: 517-25.
54. Fukazawa Y, Kagaya K. Molecular bases of adhesion of Candida albicans. J Med Vet Mycol 1997; 35: 87-99.
55. Nakagawa Y, Ohno N, Murai T. Suppression by Candida albicans β -glukan of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. J Infect Dis 2003; 187: 710-13.
56. Yun-Liang Yang. Virulence factors of *Candida* species. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36: 223.
57. Mayer FL, Wilson D, Hbe B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. Virulence 2013; 4: 119.
58. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 256-64.
59. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6-year validated, population-based model. Clin Infect Dis 1997; 24: 1068-78.

60. Leon C, Ruiz-Santana S. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 73037.
61. Van Der Meer JW. Severe Candida spp. infections: new insights into natural immunity. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36S: 58-62.
62. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH Prospective Antifungal Therapy) Alliance[®] registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73(4): 293-300.
63. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 Suppl 2: 1-7.
64. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O; AmarCand Study Group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1061-7.
65. Quenot JP, Biquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS Study. *Crit Care* 2013; 17.
66. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-30.
67. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A, et al. Bloodstream infection due to Candida species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 747-51.
68. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-7.
69. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5848-59.
70. Pfaller MA, Diekema DJ. The epidemiology of invasive candidiasis. In; Calderone RA, Clancy CJ, editors. *Candida and Candidiasis*. 2nd ed. Washington DC: ASM Press 2012; 449-80.
71. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 1): 3-14.
72. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5): 561-70.

73. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2000; 14: 71-8.
74. Yapar N, Uysal U, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006; 49: 134-8.
75. Gürcüoğlu E. Kandidemi saptanan erişkin olgularda risk faktörlerinin belirlenmesi ve kolonizasyonun değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, 2008.
76. Bengisu JS, Güriz H, Yavuzdemir Ş, Aysev D, Palabıykoğlu I. İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31: 73-7.
77. Tekeli A, Dolapçı I, Bengisu S, Aysev D, Gürüz H. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri içerisinde *Candida dubliniensis* varlığının araştırılması. FLORA 2001; 6: 254-9.
78. Çiftçi A. Hastanede Yatan Hastalarda Kandidemi, Risk Faktörleri ve Epidemiyolojisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2011.
79. Bakır M, Çerikçioğlu N, Barton R, Yağcı A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006; 114: 601-10.
80. Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunology 2004; 4: 1.
81. Alexander JW, Boyce ST. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990; 212: 496-512.
82. Cole GT, Halawa A. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to bedside. Clin Infect Dis 1996; 22(Suppl 2): 73-88.
83. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: Inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bactericidal antagonism. Infect Immun 1985; 49: 654-63.
84. Mavor AL, Thewes S, Hube B. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes. Curr Drug Targets 2005; 6: 863.
85. Calderone R, Diamond R. Host cell- fungal cell interactions. J Med Vet Mycol 1994; 32(Suppl 1): 151-68.
86. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. Infect Immun 1994; 62: 1489-93.
87. Urban CF, Lourido S, Zychlinsky A. How do microbes evade neutrophil killing? Cell Microbiol 2006; 8: 171.
88. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. Infect Immun, 1996; 64: 1379-84.

89. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, Ghannoum MA, Edwards Jr, Filler SG and Bayer AS. Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1460-5.
90. Gülay Z, Imir T. Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. *Immunobiology* 1996; 195: 220-30.
91. Domer JE, Garner RE. Immunomodulation in response to *Candida*. *Immunol Ser* 1989; 47: 293-317.
92. Stahl PD, Ezekowitz RA. The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 50–5.
93. van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Kullberg BJ. The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2009; 5: 329–340.
94. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 34-46.
95. Lefkowitz SS, Gelderman MP. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis* 1995; 173: 1202-7.
96. Lo HJ, Kohler JR. Nonfilamentous *C. Albicans* mutants are avirulent. *Cell* 1997; 90: 939-49.
97. Louie A, Baltch AL, Smith RP. Tumor necrosis factor alpha has a protective role in a murine model of a systemic candidiasis. *Infect Immun* 1994; 62: 2761-72.
98. Damas P, Ledoux D. Cytokine serum level during severe sepsis in humans. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 142: 137-44.
99. Pitzalis C, Pipitone N, Peretti M. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann NY Acad Sci* 2002; 966: 108-18.
100. Segal E. *Candida*, still number one-what do we know and where are we going from there? *Mycoses* 2005; 48 (sup): 3.
101. Sheehan DJ, Hitchcock CA. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40-79.
102. Groll AH, Piscitelli SC. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44: 343-500.
103. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. Implication for therapy and new approaches. *Drugs* 1997; 54: 657-78.
104. Hof H. Critical annotations to the use of azole antifungals for plantprotection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 45: 2987.
105. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1724–32.

106. Beyda ND, John J, Kilic A. FKS Mutant *Candida glabrata*: Risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 819–25.
107. Hull CM, Purdy NJ, Moody SC. Mitigation of humanpathogenic fungi that exhibit resistance to medical agents: can clinical antifungal stewardship help? *Future Microbiol* 2014; 9: 307–25.
108. Shields RK, Nguyen MH, Press EG. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3528–35.
109. Ostrosky-Zeichner L. *Candida glabrata* and FKS mutations: witnessing the emergence of the true multidrug-resistant *Candida*. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1733–4.
110. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles of opportunistic yeast and mould clinical isolates (2010-2011): application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values to characterize geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol* 2013; 51(8): 2571-81.
111. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RHL. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(8): 343-53.
112. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1 Suppl): S3-13.
113. Medoff G, Vanden Bossche H. The mechanism of action of amfotericin B. *International Symposium on Aspergillus and Aspergillosis* 1988; 161-4.
114. Sokol-Anderson ML, Brajtburg J and Medorf G. Amfotericin B-induced oxidative damage and killing of *candida albicans*. *J Infect Dis* 1986; 154: 76-83.
115. Arikan S, Rex JH. Resistance to Antifungal Agents. In: Merz WG, Hay RJ, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections - Medical Mycology* 10th ed., 168-181, London, Edward Arnold Ltd., ASM Press-Washington DC 2005.
116. White T, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover BC. Mechanisms of resistance to antifungal agents, *Manual of Clinical Microbiology* 2009; 9: 1869-79.
117. White TC, Harry JB, Oliver BG. Antifungal drug resistance: pumps and permutations, *Human Fungal Pathogens* 2004; 12: 319-38.
118. Young LY, Hull CM and Heitman J. Disruption of ergosterol biosynthesis confers resistance to amfoterisin B in *Candida lusitanae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2717-24.
119. Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1441–58.

120. Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 6): 42.
121. Kaur R, Castanon I, Cormack BP. Functional genomic analysis of flucanazole susceptibility in the pathogenic yeast *Candida glabrata*: roles of calcium signaling and mitochondria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1600-13.
122. MacPherson S, Akache B, Weber S, De Deken X, Raymond M and Turcotte B. *Candida albicans* zinc cluster protein Upc2p confers resistance to antifungal drugs and is an activator of ergosterol biosynthetic genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1745-52.
123. Marichal P, Koymans L, Wilsemsens S, Bellens D, Verhaselt P, Luyten W, Borgers M, Ramaekers FCS, Odds EC and. Vanden Bossche H. Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 α -demethylase to azole resistans in *Candida albicans*. *Microbiology* 1999; 10: 2701-13.
124. Orozco AS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10): 2645.
125. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR. *Candida glabrata*: Multidrug resistance and increased virulence in a major opportunistic fungal pathogen. *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6: 154–64.
126. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Itrakonazole. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(2): 287-304.
127. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–60.
128. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 649–63.
129. Nesky MA. *CID* 2000; 31: 673-77.
130. Keating GM. *Drugs* 2005; 65(11): 1553-67.
131. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 121.
132. Schuetzer-Muehlbauer M, Willinger B, Krapf G, Enzinger S, E. Presteri V, Kuchler K The *Candida albicans* cdr2p ATP-binding cassette transporter confers resistance to caspofungin *Mol Microbiol* 2003; 48: 225-35.
133. Carver PL. Micafungin *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1707–21.
134. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Therapeutics and clinical Risk management* 2007; 3: 71-97.
135. Noel T, Franncois F, Paumard P, Chastin C, Brethes D and Villard J. Flucytosine - fluconazole cross-resistance in the purin-cytosine permease-deficient *Candida lusitaniae* clinical isolates: indirect evidence of a flucanazole uptake transporter. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1275-84.
136. Pujol C, Pfaller MA, Soil DR. Flucytosine resistance is restricted to a single genetic clade of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 262-6.

137. Richardson MD, Warnock DW. Deep Candidosis. In: *Fungal Infection, Diagnosis and Management*. 2nd Ed. Blackwell Science 1997; 131.
138. Pappas PG, Kaufmann CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-35.
139. Antoniado A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003; 82: 309-21.
140. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis North Am* 2000; 14: 721-39.
141. Martino R, Sureda A, Brunet S. Disseminated candidiasis in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 245-7.
142. Luna MA, Tortoledo ME. Histologic identification and pathologic patterns of disease caused by *Candida*. In: Bodey GP (ed). *Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. New York; Raven Press, 1993: 21.
143. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
144. Semelka RC, Shoenut JP. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 341-5.
145. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
146. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl.2): 8-24.
147. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: Secular Trends 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
148. Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: Assessment of the balance between the risk and benefits of removal of vascular catheter. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 600-2.
149. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9(4): 499-511.
150. DeWaele JJ, Vogelaers D. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 208-13.
151. Clancy CJ, Nguyen MH. Undiagnosed invasive candidiasis: incorporating non-culture diagnostics into rational prophylactic and preemptive antifungal strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 731-4.

152. Hollenbach E. Invasive candidiasis in the ICU: Evidence based and on the edge of evidence. *Mycoses* 2008; 51 (Suppl 2): 25-45.
153. Velasco E, Byington R. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspect. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-49.
154. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014 Jan 1; 5(1): 161-9.
155. Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial fungal infections: candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 213-20.
156. Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-8.
157. Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25; 8-11.
158. Pittet D. Links between fungal colonisation and infection In: Vincent JL, ed. *The Management of Fungal Infection*. The Liposome Company Ltd. 1999; 33-42.
159. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191-200.
160. Garbino J, Lew PD, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe Candida infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1708-17.
161. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonisation in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 663-70.
162. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13.
163. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors of hospital-acquired candidemia: A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349-53.
164. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 521-6.
165. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 464-84.
166. Aitken SL, Beyda ND, Shah DN. Clinical practice patterns in hospitalized patients at risk for invasive candidiasis: role of antifungal stewardship programs in an era of rapid diagnostics. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 683-90.
167. Edwards JEJ, Bodey GP. Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.

168. Tümbay E. Candida türleri. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (Edt). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Öncü Basımevi-Güneş Kitabevi 1999; 1081-6.
169. Walsh TJ, Pizzo PA. In Bodey GP, ed. Candidiasis. Pathogenesis, diagnosis and treatment, 2nd ed. New York: Raven Press 1993; 109-58.
170. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. J Antimicrob Chemother 2002; 49(11): 11.
171. Verweij PE, Meis JF. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. Transpl Infect Dis 2000; 2: 80.
172. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. Mycopathologia 1992; 120: 65-72.
173. Bact Magadia R, Weinstein MP. Laboratory diagnosis of bacteremia and fungemia. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 1009-24.
174. Alexander BD, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. Clin Infect Dis 2006; 43: 15-27.
175. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 444-65.
176. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34: 857-63.
177. McNeil MM. Candida. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 685-703.
178. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen. Preemtif antifungal tedavi. Current Opinion in Infectious Diseases 2007; 2(1).
179. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in hemato-oncology patients. Br J Haematol 2004; 126: 289-97.
180. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. Transplant Infect Dis 2006; 8: 128-39.
181. Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections current Drug Targets 2006; 7: 513-22.
182. Kondori N, Edebo I, Mattsby-Baltzer I. Candida albicans cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia. Med Mycol 2003; 41: 21-30.
183. Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R. Performance of the Candida mannan antigen detection in patients with fungemia. Mycoses 2004; 47: 23-6.
184. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. 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 2010; 14: R222.
185. Lehtonen L, Anttila VJ. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine Darabinitol/L-arabinitol ratio. J Clin Microbiol 1996; 34: 2175-9.

186. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 189-202.
187. Upton A, Leisenring W, Marr K (1 3) beta-D-Glucan assay in the diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1054-6.
188. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *The J. Microbiol* 43; 2005: 65.
189. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 750–70.
190. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1→3) -beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011; 50: 2783–91.
191. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L (1,3)-beta-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 521–6.
192. Buchheidt D, Hummel M. Aspergillus polymerase chain reaction (PCR) diagnosis. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl): 139-45.
193. McMullan R, Metwally L, Coyle PV. A prospective clinical trial of a realtime polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 890–6.
194. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 665–70.
195. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2483.
196. Nguyen MH, Wissel MC, Shields R, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1240–8.
197. Donnelly PJ. Consensus definitions for invasive fungal disease: Strengths, limitations, and revisions. *Med Mycol* 2006; 44: 285-8.
198. Peter GP, Carol AK, David A, Daniel KB, Thierry FC, John EE, Scott GF. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis. *CID* 2009; 4.
199. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and Candida revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 435-47.
200. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Esterella M, Pfaller MA. Comparison of visual 24-hour and spectrophotometric 48-hour MICs to CLSI microdilution MICs of fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole for candida spp: a collaborative study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4535-40.

201. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Erwin ME and Jones RN. In Vitro Susceptibility test methods; yeasts and filamentous fungi. *Manual of Clinical Microbiology* 2003; 9(2).
202. Wingard JR, Merz WG. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with flukonazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-7.
203. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 490–526.
204. Marcos JY, Pincus DH. Fungal diagnostics: review of commercially available methods. *Methods Mol Biol* 2013; 968: 25–54.
205. Buchan BW, Ledebor NA. Advances in identification of clinical yeast isolates by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1359–66.
206. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI, Wayne PA, USA, 2012.
207. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W and Ciblak MA. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 1519-27.
208. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal Agents. Breakpoints tables for interpretation of MICs. Version 8.0, 2015. <http://www.eucast.org/>
209. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN. Comparison of EUCAST and CLSI broth microdilution methods for the susceptibility testing of 10 Systemically active antifungal agents when tested against *Candida* Spp. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014; 79: 198-204.
210. Cuenca-Esterella M, Moore CB, Barchiesi F, Bille J, Chrystanthou E, and AFST Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 467-74.
211. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Esterella M, Pfaller MA. International and multicenter comparison of EUCAST 7.1 and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3884-9.
212. Wangner A, Mills K, Nelson PW and Rex JH. Comparison of E test and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution method for and

- fungal susceptibility testing: enhanced ability to detect Amfotericin B resistant *Candida* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2520-2.
213. Davey K, Holmes AD, Johnson EM. Comparative evaluation of FUNGITEST and brothmicrodilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 926-30.
 214. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA. Multicenter comparison of the Sensititre Yeast one calorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 718-21.
 215. Pfaller M, Espinel-Ingroff A, Jones RN. Clinical evaluation of the Sensititre Yeast one calorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the new triazoles voriconazole, posaconazole and isavuconazole. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4577-80.
 216. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, Knapp CC, Messer SA, Miskou A, Ramani R. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012 Aug; 73(4): 365-8.
 217. Eraso E, Ruesga M, Villar-Vidal M, Carrillo-Munoz AJ, Espinel-Ingroff A, Quindos G. Comparative evaluation of ATB Fungus 2 and Sensititre YeastOne panels for testing in vitro *Candida* antifungal susceptibility. *Rev Iberoam Micol*. 2008 Mar;25(1):3-6.
 218. Pfaller JB, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. In vitro susceptibility testing of *Aspergillus* spp.: comparison of E test and reference microdilution methods for determining voriconazole and itraconazole MICs. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1126-9.
 219. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640-5.
 220. Playford EG, Eggimann P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 610-9.
 221. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: Systematic review and metaanalysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83: 1011-22.
 222. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
 223. Joseph JM, Kim M, Reboli AC. Anidulafungin: A drug evaluation of a new echinocandin. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2339-48.

224. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Dismukes WE, Walsh TJ. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
225. Akan H, Akan Ö, Akova M, Arıkan S, Aygün G, Korten V ve ark. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar. 1. baskı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2006.
226. Meunier E. Prevention and mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-16.
227. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-72.
228. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1928-35.
229. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 83-90.
230. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309-32.
231. Torres-Rodriguez JM, Alvarado-Ramirez E. In vitro susceptibilities to yeasts using the ATB FUNGUS 2 method, compared with Sensititre Yeast One and standard CLSI (NCCLS) M27-A2 methods. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(3): 658-61.
232. Torres-Rodriguez JM, Alvarado-Ramirez E. In vitro susceptibilities to yeasts using the ATB FUNGUS 2 method, compared with Sensititre Yeast One and standard CLSI (NCCLS) M27-A2 methods. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(3): 658-61.
233. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol* 2012; 50(9): 2846-56.
234. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010; 13(6): 180-95.
235. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2012; 50(6): 2040-6.
236. Pfaller MA. Wild-type MIC distributions and epidemiological cut off values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. as determined by 24-hour CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 630-7.

237. Pfaller MA. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida* J Clin Microbiol 2011; 49: 3800–3804.
238. Gülmez D, Ayçık ÖD, Akdağlı SA. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında önceki ile karşılaştırmalı olarak yeni CLSI direnç sınır değerlerinin triazol duyarlılık kategorilerinin belirlenmesine etkisi. 1. Ulusal Tıbbi Mikrobiyoloji Kongresi, 24-26 Eylül 2016, Ankara. Kongre Kitabı 78-9.
239. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 71-7.
240. Chen S, Nguven Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, Sorrell T. Active surveillance for candidemia, Australia. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1508-16.
241. Boucher BA, Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Hanes SD, Herring VL, et al. Fluconazole pharmacokinetics in burn patients. Antimicrob Agents Chemother 2005; 33: 930-3.
242. Eggiman P, Gabino J, Pletete D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003; 12: 772-85.
243. Gallagher J, Williams-Bouyer N, Villarreal C, Hegger JP, Herndon DN. Treatment of infection in burns In: Herndon D, editor. Total burn care. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007; 136-76.
244. Charles PE. Multifocal *Candida* species colonization as a trigger for early antifungal therapy in critically ill patients: what about other risk factors for fungal infection? Crit Care Med 2006; 34: 913-914.
245. Gabrino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pitett D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. Medicine 2002; 81: 425-33.
246. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial Candidaemia in children: results of a 9-year study, Mycoses 2008; 51 (3): 248-57.
247. Gurcuoglu E, Ener B, Akalın H, Sinirtaş M, Evci C, Akcaglar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidemia in a university hospital: a 12-year study. Epidemiol Infect 2010; 138(9): 1328-35.
248. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oğuz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. Med Mycol 2011; 49(1): 26-31.
249. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. ANKEM Derg 2010; 24 (4): 202-8.
250. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: result of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 317-22.

251. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006 44: 1681-5.
252. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouer SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2816-23.
253. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 2008; 27: 365-74.
254. Colombo AL, Guimaraes T, Silva LR, de Almeida Monfardini LP, Cunha AK, Rady P, et al. Prospective observational study of candidemia in Sao Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 570-6.
255. Franca JC, Ribeiro CE, Queiroz-Telles F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 23-8.
256. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1352–61.
257. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(5): 359–66.
258. Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee. Epidemiology of Candidemia in a Tertiary care centre of Nort India: 5-year study. *Clin Infect Dis* 2007; 35: 256-9.
259. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1455-60.
260. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52(3): 197–205.
261. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, González-Ramos M, et al. Candidemia Distribution, Associated Risk Factors, and Attributed Mortality at a University- Based Medical Center. *P R Health Sci J*. 2010 March; 29 (1): 26-9.
262. Kojic EM, Daroiche RO. Candida Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(2): 255-67.
263. Chen YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 155-61.
264. Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PC, Palhares DB, Taira DL, et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50(5): 265-8.

265. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diag Microbiol Inf Dis* 2007; 58: 325-31.
266. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 55-62.
267. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (Suppl 2): 87-91.
268. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542-8.
269. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309.
270. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004-2008. *Plos One* 2014; 9(7): e101510
271. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau JL, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006; 91: 717-8.
272. Swoboda SM, Merz WG, Lipsetta PA. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. *Surg Infect* 2003; 4: 345-54.
273. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.
274. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 312.
275. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8): 985–90.
276. Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 19(4): 218–21.
277. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, Schrenzel J, Zimmerli S. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (7): 698-705.

278. Cisterna R, Ezpeleta G, Tellaria O; Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospital in Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48(11): 4200-6.
279. Pemán J, Cantón E, Quindós G; FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(5): 1181-7.
280. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection* 2013; 41(3): 655-62.
281. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013; 41(3): 645-53.
282. Kremery S, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-60.
283. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49(1): 325-34.
284. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida* Parapsilosis candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008; 56: 126-9.
285. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012; 73: 45-8.
286. Duran MT, Velasco D, Canle D, Moure R, Villanueva R. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from blood cultures in a five year period (1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 488-92.
287. Dağlar D, Özhak Baysan B, Ögünç D, Çolak D, Mutlu G. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri, 5. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, Çanakkale 2007; 208.
288. Akyüz Z, Dinç U, Güler NC. Hastanemizde 2005-2008 yılları arasında kan örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının belirlenmesi, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, 2008, Bodrum, sayfa: 846 -847.
289. Arslan U, Uysal EB, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan *Candida* türleri, *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(3): 177-81.
290. Dagi HT, Fındık D, Senkeles C, Arslan U. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15(1): 36.
291. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study, *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1298-302.
292. Bedini A, Venturelli C, Mussini C. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1): 75-80.

293. Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Eleven-year retrospective survey of candidemia in a University Hospital in Southwestern Greece, *Clin Microbiol Infect* 2010, Feb 11 [Epub ahead of print]
294. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010; 42(2): 114-20.
295. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1413–21.
296. Bayram M, Akgün S, Özgür Akın FE: Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal ajanlara direnç durumları, 5.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, 2007, Çanakkale, sayfa: 222-3.
297. Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vanprapar N, *Candida* species, genotypes and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999–2002. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 92–99.
298. Al-Jasser AM, Elkhizzi NA. Distribution of *Candida* species among bloodstream isolates. *Saudi Med J* 2004; 25: 566–9.
299. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (9): 3254-9.
300. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005 Apr; 43(4): 1829-35.
301. Lin MY, Carmelli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4555-60.
302. Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroğlu O, Ozlu N. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-7.
303. Passos SX, Costa CR, Araujo CR, Nascimento ES, e Souza LK, Fernandes Ode F, et al. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. Bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. *Mycopathologia* 2007; 163: 145-51.

304. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-16.
305. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. Candida species distribution in blood-stream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 329-33.
306. Kung HC, Wang JL, Chang SC, Wang JT, Sun HY, Hsueh PR, et al. Community onset candidemia at a university hospital, 1995–2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 355–63.
307. Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in Kuwait: a 10 year study. *J Med Microbiol* 2007; 56: 255–9.
308. Samonis G, Kofteridis DP, Saloustros E, Giannopoulou KP, Ntziora F, Christidou A, et al. Candida albicans versus non-albicans bloodstream infection in patients in a tertiary hospital: an analysis of microbiological data. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 414–9.
309. Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar II, Ali R, Carmichael AJ, Farrington M, et al. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. *QJM* 2006; 99: 655–63.
310. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 411–8.
311. Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 592–5.
312. Playford GE, Marriott D, Nguyen Q. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans Candida spp. *Crit Care Med* 2008; 36(7): 2034-9.
313. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008; 46(8): 1206–13.
314. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, et al. Comparative evaluation of E test and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing Candida susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol* 2007 Mar; 45(3): 698-706.
315. Diekema JD, Messer AS, Hollins RJ, Boyken LB, Tendolkar S, Kroeger J, et al. Evaluation of E test and disk diffusion methods compared with broth microdilution antifungal susceptibility testing of clinical isolates of Candida spp. against posaconazole. *J Clin Microbiol* 2007 Jun; 45(6): 1974-7.
316. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates

- among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49: 396-9.
- 317.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
- 318.** Aysan Akçam E. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, Klinik ve Antifungal Duyarlılık Yönünden İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2009.
- 319.** Pfaller MA. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010 Apr; 48 (4): 1366–77.
- 320.** Matsumoto E, Boyken L, Tendolkar S. Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 205–8.
- 321.** Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant blood stream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1199–203.
- 322.** Drgona L, Khachatryan A, Stephens J. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 7–21.
- 323.** O'Brien DJ, Gould IM. Maximizing the impact of antimicrobial stewardship: the role of diagnostics, national and international efforts. *Current Op Infect Dis* 2013; 26: 352–8.
- 324.** Arendrup MC, Sulim S, Holm A. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3300–8.
- 325.** Aydin F, Bayramoglu G, Guler NC, Kaklikkaya N, Tosun I. Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. *Med Mycol* 2011; 49(3): 316-9.
- 326.** Pfaller MA. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46(2): 515.
- 327.** Pfaller MA, Jones RN, Castanheira M. Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. *Mycoses* 2014; 57: 602–11.
- 328.** Posteraro B. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(7): 3944-55.
- 329.** Saracli MA, Gumral R, Gul HC, Gonlum A, Yildiran ST. Species distribution and in vitro susceptibility of *Candida* bloodstream isolates to six new and current antifungal agents in a Turkish tertiary care military hospital, recovered through 2001 and 2006. *Mil Med* 2009; 174(8): 860-5.

330. Pinhati HM, Casulari LA, Souza AC, Siqueira RA, Damasceno CM, Colombo AL. Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant *Candida parapsilosis* strains in an intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 433.
331. Tadeu L. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses* 2016; 59(5): 296-303.
332. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses* 2012; 55: 124–37.
333. Karabiçak N, Alem N. Antifungal susceptibility profiles of *Candida* species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50: 122-32.
334. Alonso-Valle J, Acha O, García-Palomo JD, Fariñas- Álvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Fariñas MC. Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology and Factors Influencing Mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 22(4): 254–7.
335. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a casecontrol study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 Jun; 26(6): 540-7.
336. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2879–83.
337. Taur Y, Cohen N, Dubnow S. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 184–90.
338. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36: 2967–72.
339. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP. Inflammatory response and clinical course of adult patients with nosocomial bloodstream infections caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 170–7.
340. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749– 55.
341. Patel GP, Simon D, Scheetz M. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009; 16: 508–11.
342. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–96.

- 343.** Andes DR, Safdar N, Baddley J. Impact of therapy on mortality across *Candida* spp in patients with invasive candidiasis from randomized clinical trials: a patient level analysis. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract M-1312, Boston; MA; September; 2010.
- 344.** Standiford HC, Chan S, Tripoli M. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7 year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 338–45.
- 345.** Reed EE, West JE, Keating EA. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 78: 157–61.
- 346.** Guarascio AJ, Slain D, McKnight R. A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 145–8.
- 347.** Erdem I, Oguzoglu N, Ozturk Engin D, Ozgultekin A, Sengoz Inan A, Ceran N, et al. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Mortality of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Istanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2010; 19: 463-67.
- 348.** Taşdelen Fışkın N, Tanyel E, Çiçek B, Çandır N, Tülek N. Kandidemi gelişen hastaların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2009; 23 (3): 97-103.
- 349.** Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med* 2012; 125: 14–24.
- 350.** Muldoon EG, Denning DW. Prophylactic echinocandin: is there a subgroup of intensive care unit patients who benefit? *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1227-9.

10. EKLER

Ek 1. Olgu Takip Formu.

İZLEM FORMU

TEZ KONUSU: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi olgularının epidemiyolojisi, risk faktörleri, antifungal duyarlılıkları ve mortalite açısından farklılıklarının saptanması

OLGU FORMU:

TARİH:

DOSYA NO:

ADI SOYADI:

CİNSİYETİ :

YAŞI:

HASTANEYE YATIŞ TARİHİ:

DAHİLİ KLİNİKLER

CERRAHİ KLİNİKLER

YATTIĞI BÖLÜM:

KLİNİĞE YATIŞ NEDENİ:

KANDİDA ÜREMESİ POZİTİF İKEN KLİNİKTE YATIŞ SÜRESİ:

APACHE 2 SKORU:

RİSK FAKTÖRLERİ:

1.Diabetes melitus

2. Kronik böbrek yetmezliği (diyaliz)

3.Gastrointestinal kanama

4. . Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

5. Kalp yetmezliği

6. Malignite varlığı

7. GIS malignitesi varlığı

8. Metastaz varlığı

9. Başka immünsüpresif ajanlar kullanımı:

10.Nötropeni varlığı

11. Steroid kullanım öyküsü

12. Mekanik ventilatör kullanımı

13. Santral venöz kateter kullanımı

14. Üriner kataterizasyon:

15. Parenteral nutrisyon alımı

16. Cerrahi girişim varlığı (son 6 ay)

17. İntraabdominal cerrahi girişim (son 6 ay)

18. İleus

19. Diyare

20. Akut nekrotizan pankreatit

21. Kullandığı antibiyotikler:

var

yok

süresi

a. Tedavi:

b. profilaksi

22. Kullandığı antifungal ilaçlar

var

yok

süresi

a. Tedavi:

b. profilaksi:

23. Diğer eşlik eden Nazokomiyal İnfeksiyonlar:

24. Kandidüri:

25. Gastrointestinal kandidiyazis a.) oral kandidoz

b.) Candida özfajit

26. Kandidemi:

CANDİDA ÜREME TARİHİ:

CANDİDA TİPİ:

ANTİFUNGAL DUYARLILIK:

Flukonazol

Vorikonazol

Posakonazol

Anidulofungin

Kaspofungin

Mikafungin

Lipozomal amfoterisin b

Itrakonazol

5 flusitosin

KONTROL KAN KÜLTÜRÜ :

ALDIĞI TEDAVİLER:

(süresi)

SONUÇ: