

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

**KANDİDA KOLONİZASYON İNDEKSİNİN KANDİDA
ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDAKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜŞRA ERGÜT SEZER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek ARMAN**

**ANKARA
EYLÜL 2009**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLO, ŞEKİL ve GRAFİKLER-----	iii
1.GİRİŞ-----	1
2.GENEL BİLGİLER-----	3
2.1 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ENFEKSİYONLARI-----	3
2.1.1 Tanımlar-----	3
2.1.2 Risk faktörleri-----	4
2.1.3 Epidemiyoloji-----	6
2.2 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE FUNGAL ENFEKSİYONLAR-----	11
2.2.1. KANDİDA ENFEKSİYONLARI-----	12
2.2.1.1 Epidemiyoloji-----	13
2.2.1.2.Patogenez-----	15
2.2.1.3.Risk faktörleri-----	18
2.2.1.4 Etkenler-----	20
2.2.1.5 Klinik-----	23
2.2.1.6 Mortalite-----	27
2.2.1.7 Tanı-----	29
2.2.1.8 Diğer tanısal yaklaşımlar-----	32
2.2.1.9 Tedavi-----	36

2.2.2 DİĞER MANTAR ENFEKSİYONLARI	39
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA	68
6.SONUÇLAR	85
7. KAYNAKLAR	87
8. ÖZET	106
9. SUMMARY	109
10. EKLER	110
10. ÖZGEÇMİŞ	111

TABLO, ŞEKİL ve GRAFİKLER

Tablolar

Sayfa no

Tablo-1 Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyon gelişimine yol açan risk faktörleri-----5

Tablo-2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde son üç yılda görülen enfeksiyon sayıları ve hastane enfeksiyon hızlarının dağılımı-----7

Tablo-3 Yoğun bakım ünitesinde görülen enfeksiyonların dağılımı-----9

Tablo-4 Yoğun bakım ünitesinde sistemlere göre etkenlerin dağılımı-----10

Tablo-5 Kandida enfeksiyonu için risk taşıyan hasta grubu-----18

Tablo-6 Yoğun bakım ünitesinde invazif kandida enfeksiyonları için risk faktörleri -----19

Tablo-7 Yoğun bakım ünitesinde kandida etkeni olarak tespit edilen *Candida* türleri-----21

Tablo-8 Demografik veriler-----49

Tablo- 9 Risk faktörleri ve girişimsel işlemlerin dağılımı-----51

Tablo-10 Kolonizasyon etkenleri ile enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırılması---54

Tablo-11 Kolonizasyon indeksi ile demografik bulguların karşılaştırılması-----55

Tablo-12 Risk faktörleri ve yapılan girişimlerin kandida kolonizasyon indeksi pozitif ve negatif ($\geq 0,5$ / $<0,5$) bulunan hastalarda karşılaştırılması -----57

Tablo-13 Kolonizasyon gelişen anatomik bölgelerin dağılımı-----59

Tablo-14 Üriner kolonizasyon ile risk faktörlerinin karşılaştırılması-----60

Tablo-15 Kandida kolonizasyon indeksi $\geq 0,5$ olan hastaların yoğun bakım ünitlerine göre enfeksiyon dağılımı -----61

Tablo-16 Kandida enfeksiyonu ile demografik bulguların karşılaştırılması-----62

Tablo-17 Kandida enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda risk faktörleri ve yapılan girişimlerin karşılaştırılması -----64

Tablo-18 Kolonizasyon gelişen anatomik bölgeler ile enfeksiyon türlerinin karşılaştırılması -----65

Tablo-19 Kandida kolonizasyon indeksine göre kandida enfeksiyonların dağılımı -----66

Tablo-20 Kandida enfeksiyonu, kandida kolonizasyon indeksi ve diğer risk faktörleri ile mortalite ilişkisinin araştırılması-----67

Sekiller

Şekil-1 Yoğun bakım ünitesinde fungal enfeksiyon gelişim basamakları-----17

Şekil-2 Nötropenik olmayan, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda kandidemi tedavisi-----	38
Şekil-3 Sabouraud dextrose agarda <i>Candida spp.</i> kolonileri-----	43
Şekil-4 Direkt mikroskopik inceleme (<i>C. albicans</i> , germ tüp formu)-----	44
Şekil-5 <i>Cornmeal</i> agarda üreyen <i>C. glabrata</i> kolonisinden gram boyası ile mikroskopik görüntü (X1000)-----	44

Grafikler

Grafik-1 APACHE II skorunun dağılımı-----	46
Grafik-2 Kolonizasyon öncesi geçen süre (gün) dağılımı -----	47
Grafik-3 Enfeksiyon öncesi yatış süresi (gün) dağılımı -----	47
Grafik-4 Kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonlarında kandida türlerinin dağılımı -----	52
Grafik-5 Enfeksiyonlara göre etkenlerin dağılımı-----	53

TEŞEKKÜR

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

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen ve kılavuzluğuna minnettar olduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Dilek ARMAN'a, ayrıca çalışmalarına emeği geçen sayın Yrd.Doç. Dr. Murat DİZBAY'a, mikoloji laboratuvarındaki çalışmalarımda bana yol gösteren ve ilgi ve emeklerini esirgemeyen sayın Doç Dr. Ayşe KALKANCI'ya teşekkür ediyorum.

Ayrıca beni bugünlere getiren aileme, verdikleri manevi güçten ötürü sevgili eşim ve yaşamı daha anlamlı kılan oğluma minnettarım.

1.GİRİŞ

İnvazif kandidiyaz ve kandidemi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli mortalite ve morbidite nedenidir. YBÜ’de yaşlı hasta grubunun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması, daha iyi tanı yöntemlerinin kullanılması, daha sık invazif işlemlerin yapılması nedeni ile hastalarda görülen fungal enfeksiyon sıklığında artış mevcuttur. Fungal enfeksiyonlar YBÜ’de dördüncü en sık nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonudur ve monomikrobiyal kan dolaşım enfeksiyonları arasında ikinci en sık ölüm nedenidir. *Candida* spp. YBÜ’de görülen en sık fungal enfeksiyon etkeni olup, kandida türleri arasında %60 oranında en sık *Candida albicans* görülmektedir.

Mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini ve maliyeti artırması nedeni ile kandidemi klinik bulguları olan hastalarda erken tedavinin başlanması acil bir yaklaşımdır. Bir çok risk faktörü tanımlanmasına rağmen pozitif prediktif değeri tek başına yüksek olan tanı testi yoktur. Kandida kolonizasyonunun kandidemi ve invazif kandidiyaz gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Cerrahi YBÜ’lerinde yapılan çalışmalarda erken antifungal tedavinin başlanması için kandida kolonizasyon indeksinin (KKİ) belirleyici olabileceği öngörülmektedir. Yapılan bir çalışmada modifiye $KKİ \geq 0,4$ olan hastalarda flukonazol tedavisi preemtif olarak başlanmış ve invazif kandidiyaz oranları %2,2’den %0’a kadar gerilediği gösterilmiştir ($p < 0,001$) (1).

Bu alışma Anesteziyoloji ve Reanimasyon yoğun bakım üitesi (ARYBÜ) ve Nöroloji yoğun bakım üitesinde (NRLYBÜ) takip edilen hastalarda KKİ'nin enfeksiyon tanımlamada belirleyici olup olmadığının araştırılması amacı ile yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ENFEKSİYONLARI

Günümüzde enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen, hastane enfeksiyonları 19. yüzyıldan beri önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanede takip edilen hastaların %5-10'unu YBÜ'de yatan hastalar oluşturmalarına karşın hastane enfeksiyonlarının %25'ini YBÜ'de gelişen enfeksiyonlar oluşturmaktadır (2,3,4). YBÜ'de enfeksiyon gelişme oranları diğer bölümlere göre 5-10 kat daha fazladır (5). YBÜ'lerde nozokomiyal enfeksiyon mortalite oranı %10-80'dir (6). CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) YBÜ'lerdeki enfeksiyonların, nozokomiyal enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlere %0.7-10.1, hastanelerde meydana gelen ölümlere ise %0.1-4.4 oranında katkıda bulunduğunu bildirmiştir. (7).

Destekleyici tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak, YBÜ'de yatan hastaların sağ kalımı ve yatış süresi uzamış, ancak buna karşın nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın bir hasta grubunda artış olmuştur (3,8).

2.1.1 Tanımlar

Yoğun bakım ünitesi bir ya da daha fazla organ sisteminde fizyolojik dengeleri bozan ve hayatı tehdit eden geri dönüşümlü fonksiyon bozuklukları veya yetmezliği bulunan dahili ve cerrahi nitelikteki kritik hastaların kabul edilerek, gerekli tanısal ve tedavi edici (medikal ya da cerrahi) girişimlerin yapılmadığı,

yetersizliğin söz konusu olduğu durumlarda vital fonksiyonların monitörize edildiği ve desteklendiği ünitelerdir (9). Ülkemizde multidisipliner nitelikteki ilk YBÜ 1959 yılında Haydar Paşa Numune Hastanesinde Dr. Cemal Ömer tarafından açılan ünitedir (9).

CDC tarafından yapılan tanıma göre; YBÜ enfeksiyonları, YBÜ'ne yatış sırasında enfeksiyon olmayan veya herhangi bir enfeksiyonun kuluçka döneminde bulunmayan hastalarda yatıştan 48-72 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır (10).

2.1.2 Risk faktörleri

YBÜ'de enfeksiyon sıklığını artıran faktörler; altta yatan ciddi hastalıkların varlığı, hastanede yatış sürelerinin uzun olması, çoklu organ yetmezliğine bağlı immünsüpresyon gelişmesi, steroid ve diğer immünsupresif tedavilerin uygulanması, giderek artan invazif işlem sıklığı ve monitorizasyon, yoğun antibiyotik kullanımı ve beraberinde mikrorganizmalarla kolonizasyonun artması, çok sayıda hasta olması, yanı sıra sağlık personelinin yetersiz ve eğitimsiz olmasıdır (3,11). YBÜ'de enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörleri 48 saatten uzun süre üniteye kalma, mekanik ventilasyon, travma, santral venöz ve pulmoner arter kateterizasyonu ve stres ülser profilaksisidir. Diğer faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir (12).

Tablo-1.YBÜ’de nozokomiyal enfeksiyon gelişimine yol açan risk faktörleri*

Yoğun bakım gerektiren hastalık

- Travma
- Cerrahi girişim ve anestezi
- Yanık

Uygulanan işlemler

- Endotrakeal veya nazal entübasyon
- Trakeostomi
- Mekanik ventilasyon
- Üriner kateterizasyonu
- Santral venöz kateterizasyonu
- Cerrahi dren varlığı
- Nazogastrik entübasyon

Uygulanan tedaviler

- Kan transfüzyonu
- Antimikrobiyal tedavi
- Sedatifler
- İmmünsüpresif tedavi
- Steroid tedavisi
- Stres ülser profilaksisi
- Parenteral beslenme

Hastanın daha önceki olumsuz sağlık koşulları

- İleri yaş
- Malnütrisyon
- Alkolizm
- Sigara alışkanlığı
- Kronik akciğer hastalığı
- Diyabetes mellitus

*12 nolu kaynaktan derlenmiştir

2.1.3 Epidemiyoloji

2.1.3.1 YBÜ'de enfeksiyon sıklığı

YBÜ'de nozokomiyal enfeksiyon sıklığı genel olarak % 15-40'dır (4,9,13,14). Avrupa'da 17 ülkeden 1417 YBÜ'de gerçekleştirilen nokta prevelans çalışmasında (EPIC) hastaların %20'sinde yoğun bakımda gelişmiş enfeksiyon tespit edilmiştir (15). Ülkemizde bildirilen veriler çok değişken olup, ortalama %5.3-56.1'dir (16). Yapılan çalışmalarda, Akkuş ve ark. (17) dahili YBÜ'de %56.1, Erol ve ark. (18) reanimasyon YBÜ'de %53.5, Palabıyıkoglu ve ark. (19) da reanimasyon YBÜ'de %95.7 oranında enfeksiyon saptamışlardır. Bu yüksek oranlara karşın Başkent Üniversitesi'nde yapılan çalışmada Arslan ve ark. (20) dahili ve cerrahi YBÜ'lerde hastane enfeksiyon hızlarını %5.3 olarak belirlemişlerdir.

Enfeksiyon en sık %5-30 oranında yanık, cerrahi ve yenidoğan YBÜ'de görülürken, Dahiliye ve Pediatri YBÜ'de %5-7 oranında, Koroner YBÜ'de %1-2 oranında görülür (21). Ülkemizde gerçekleştirilen nokta prevelans çalışmasında en yüksek enfeksiyon karma YBÜ'de (% 61,1), en düşük dahili YBÜ'de (%20,5) saptanırken cerrahi YBÜ'de %45,2 saptanmıştır (22)

Gazi Üniversitesi (GÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ'lerinde 2008 yılında enfeksiyon sıklığı en yüksek %18,19 oranında ARYBÜ'de görülürken, enfeksiyon hızı en yüksek %46,53 oranında NRYBÜ'de tespit edilmiştir. En sık görülen enfeksiyon pnömoni olup en sık etken *Acinetobacter* spp. olarak saptanmıştır.

YBÜ’de son üç yılda görülen enfeksiyon sayıları ve hastane enfeksiyon hızlarının dağılımı Tablo 2’de verilmiştir (Gazi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Sonuçları Kitapçığı 2008).

Tablo-2. GÜ Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ’de son üç yılda görülen enfeksiyon sayıları ve hastane enfeksiyon hızlarının dağılımı						
	2006		2007		2008	
Bölüm	HES¹	HEH²	HES	HEH	HES	HEH
Anestezi ve Reanimasyon YBÜ	151	77,71	71	38,34	165	49,59
Nöroloji YBÜ	-	-	116	78,64	115	52,13
Göğüs Hastalıkları YBÜ	-	-	41	67,21	89	48,95
Pediyatri YBÜ	68	32,85	69	25,87	108	39,84
Beyin cerrahisi YBÜ	95	45,59	72	33,04	122	57,22
Genel Cerrahi YBÜ	96	59,04	100	55,13	110	51,74
Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	-	-	47	71,10	39	46,37
Dahiliye YBÜ	105	42,02	133	48,97	159	51,03
Yenidoğan YBÜ	-	-	51	14,59	94	15,99

¹HES: Hastane enfeksiyon sayısı

²HEH: Hastane enfeksiyon hızı

2.1.3.2 YBÜ’de görülen enfeksiyonların dağılımı

YBÜ’de dolaşım sistemi enfeksiyonları, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır. EPIC çalışmasında en sık saptanan YBÜ kaynaklı enfeksiyonlar pnömoni (%46,9) ve solunum yollarının diğer

enfeksiyonlarıdır (%17,8). İdrar yolu enfeksiyonları %17,6 oranında saptanırken bakteriyemi %12 olarak tespit edilmiştir (15). Pnömoni ve alt solunum yolları enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve kan dolaşım enfeksiyonları NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) verilerine göre en sık saptanan enfeksiyonlardır (21,23). Meksika’da yapılan başka bir çalışmada pnömoni %39,7, üriner sistem enfeksiyonları %20,5, kan dolaşım enfeksiyonları %13,3 oranında tespit edilmiştir (24). İnvazif alet ile ilişkili enfeksiyonlar sıklıkla ventilatör ilişkili pnömoni, üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu ve kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu şeklinde görülür.

YBÜ’de birden fazla kateterin kullanılması, kateterlerin acil şartlarda takılması ve uzun süre kullanılması kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonuna neden olmaktadır (25). Ventilatör ilişkili pnömoni erişkin ve pediatri YBÜ’lerinde en sık görülen enfeksiyon olup, mekanik ventilasyon desteği alan hastaların %10-20’sinde görülür (26). Nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarının ise %80’inden üriner kateterler sorumludur (27). YBÜ’de sık görülen enfeksiyonların dağılımı Tablo-3’de verilmiştir (6). GÜ Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ’lerinde 2008 yılında %46,75 pnömoni, %23,93 kan dolaşım enfeksiyonu, %15,99 idrar yolu enfeksiyonu, %8,82 cerrahi alan enfeksiyonu, %3,53 deri ve yumuşak doku enfeksiyonu saptanmıştır.

Tablo-3.Yoğun Bakım Ünitelerinde Görülen Enfeksiyonların Dağılımı*	
➤ Pnömoni	%40
➤ Üriner sistem enfeksiyonu	%24
➤ Bakteriyemi	%11
➤ Yara yeri enfeksiyonu	%8
➤ Diğerleri	%17

* 6 nolu kaynaktan derlenmiştir

YBÜ’de hastane enfeksiyonlarının yanı sıra toplum kökenli ciddi enfeksiyonlar da takip edilmektedir. Toplum kökenli enfeksiyonlar sıklıkla, pnömoni, peritonit, menenjit ve ensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır.

2.1.3.1 YBÜ’de görülen etkenlerin dağılımı

Sık karşılaşılan etkenler bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanede YBÜ’leri arasında değişiklik göstermektedir. Genel olarak yaklaşık %50’sini gram negatif basiller, %20’sini gram pozitif etkenler oluşturmaktadır. EPIC çalışmasında en sık saptanan etkenler enterik gram negatif bakteriler (%34,4), *Staphylococcus aureus* (%30,1), *Pseudomonas aeruginosa* (% 28,7), koagülaz negatif stafilokoklar (%19,1), mayalar (%17,1) ve enterokoklardır (%11,7) (28). Jonathan ve ark.’nın (29) çalışmasında en sık izole edilen gram negatif etkenler *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp., Tennant ve ark.’nın (30) yaptığı çalışmada *P. aeruginosa* iken, ülkemizden yapılan bildirimlerde, Ak ve ark.’nın (31) yaptığı çalışmada en sık *Acinetobacter* spp. , Erbay ve ark.’nın (3) ve Esen ve ark.’nın (22) yaptıkları çalışmalarda en sık *Pseudomonas* spp. izole edilmiştir. Gram pozitif etkenler arasında, çoğunlukla koagülaz negatif stafilokok, *S. aureus* veya enterokoklar önemli yer tutmaktadır. Etkenlerin %5-10’unu da *Candida* spp., *Aspergillus*, *Zygomycetes* spp. oluşturur (4,15,21,27).

Yabancı cisim ile ilişkili enfeksiyonlarda etkenler çok değişiklik göstermekle birlikte, üriner kateter ile ilişkili olarak en sık *Candida* spp., santral kateter ile ilişkili olarak koagülaz negatif stafilocoklar, ventilatör ile ilişkili olarak ise *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. İzole edilmektedir (29). YBÜ’de sistemlere göre en sık izole edilen enfeksiyon etkenlerinin dağılımı Tablo-4’de gösterilmiştir (21).

Tablo-4.YBÜ’de sistemlere göre enfeksiyon etkenlerinin dağılımı*

Üriner sistem

- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *E. coli*,
- Enterokoklar,
- *Staphylococcus epidermis*,
- *Candida albicans*

Pnömoni

- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Klebsiella* spp.,
- *Enterobacter* spp.,
- *Serratia marcescens*,
- *Acinetobacter* spp.,
- *Staphylococcus aureus*,
- Oral anaeroblar

Cerrahi yara yeri enfeksiyonu veya intraabdominal enfeksiyonlar

- *Staphylococcus aureus*,
- *E. coli* veya diğer gram negatif basiller,
- Enterokoklar,
- *Bacteroides fragilis* ve diğer bağırsak anaerobları

Kan dolaşım enfeksiyonları

Kateter enfeksiyonları

- Koagülaz negatif stafilocoklar,
- *Staphylococcus aureus*,
- *C. albicans* ,

Kontamine sıvı ile bulaşma

- *Enterobacter* spp.,
- *Serratia marcescens*,
- *Citrobacter* spp.,
- *Pseudomonas cepacia* veya *Stenotrophomonas maltophilia*

*21 nolu kaynaktan derlenmiştir

Yıllar içinde YBÜ'deki etkenlerin değişimi ile ilgili en önemli farklılık kandida türlerindeki artıştır. YBÜ'de kandida enfeksiyonu sıklığı NNIS sisteminde %31 oranında saptanırken (27), ülkemizde yapılan çalışmalarda %5-12 oranında bildirilmiştir (3,11,19). Esen ve ark.'nın (22) yaptığı nokta prevalans çalışmasında fungal enfeksiyonlar ilk beş sırada yer almaktadır. Yapar ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada ise özellikle nozokomiyal *C. albicans* dışı türlerin enfeksiyonlarında artış tespit edilmiştir.

GÜ. Tıp Fakültesi Hastanesinde 2008 yılında toplam 64 yatak kapasiteli yedi YBÜ'de en sık saptanan fungal etken *C. albicans* dışı türler (%4,5) ve *C. albicans* (%4,3) olmuştur. Sık görülen diğer etkenler sırası ile *E. coli* (%18,49), *Pseudomons* spp. (%13,70), *Klebsiella* spp. (%6,85), *Acinetobacter* spp. (%4,79) ve *Enterococcus* spp'dir (%4,11) (Gazi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Sonuçları Kitapçığı 2008).

2.2 YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan fungal enfeksiyonlar giderek artan oranlarda saptanmaları nedeni ile önem kazanmaktadır (32). NNIS sisteminin verilerine göre 1986-1996 tarihleri arasında YBÜ'de üriner sistem, kan dolaşımı ve

alt solunum yolu enfeksiyonlarında fungal etkenler giderek artış göstermektedir (23). Medikal tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak yaşam sürelerinin uzaması, daha geniş cerrahi prosedürlerin uygulanması, immüsupresif olmayan kritik hastalarda invazif girişim sayısının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, immüsupresif tedavinin ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması fungal enfeksiyonlardaki artışlardan sorumlu tutulmaktadır (33,34,35). Fungal enfeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkmakta ve özellikle altta yatan ciddi bir hastalık varlığında ağır seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda hastanede yatış süresini 30 gün daha uzattığı, mortalite oranlarının da %47 gibi yüksek oranlara çıktığı gösterilmiştir (32,36-39). Mevcut tabloya bağlı olarak gelişen tedavi başarısızlıkları, ilaç toksisitesi, enfeksiyondan bağımsız olarak komorbidite varlığı hastanede kalış süresini uzatmaktadır (40).

Candida spp. ve *Aspergillus* spp. morbidite ve mortalitesi yüksek, invazif mikoza neden olan en sık fungal etkenlerdir. YBÜ’de invazif fungal enfeksiyonların %70-90’ından sorumlu olan *Candida* spp.’dir. %10-20’sinden de *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Rhizopus* türleri sorumlu tutulmaktadır (33, 41).

2.2.1. Kandida Enfeksiyonları

Candida spp. tüm hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen mantar türüdür (42). Kandidemi olgularının 1/3-1/2’si YBÜ’de görülmektedir (43). NNIS sisteminin verilerine göre, YBÜ’de 1979-2000 yılları arasında tüm mikroorganizma grupları arasında en sık artış gösteren etkenler olup,

insidansı %207 artmıştır (44). *C. albicans* YBÜ’de en sık izole edilen fungal patojendir (43,45).

Yaklaşık 200’e yakın *Candida* spp. mevcut olup, bunlardan birkaç türü insanda hastalık yapmaktadır. Bir çok bitkide, hayvanda, toprakta, hastane ortamında mevcut olan kandidalar insan endojen florasının da bir üyesidir. Çoğunlukla gastrointestinal kanaldan izole edilen etken *C. albicans* olmakla birlikte *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* gibi *C. albicans* dışı türler de izole edilir (46).

2.2.1.1 Epidemiyoloji

Kandidemi Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) olduğu gibi tüm dünyada dördüncü en sık görülen kan dolaşım sistemi enfeksiyonudur (37,45,47-51). Kandidemi riski YBÜ’ye her 1000 kabulde 1,12-94, 1000 yoğun bakım gününde 2,80-22 arasında bulunmuştur (52,53). NNIS programının verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal enfeksiyon sıklığı her 1000 hasta başına 2.0’dan 3.8’e yükselmiş, en büyük artış cerrahi hastalarında (%124) izlenmiştir (27). ABD’de yapılan bir çalışmada (54) YBÜ’ye her 1000 kabulde 9,8 invazif kandidiyaz olgusu görülürken, Fransa’dan bildirilen veriler (55) YBÜ’ye her 1000 kabulde 3 invazif kandidiyaz olgusu tespit edilmiştir. Pfaller ve ark. (56) hastane kökenli enfeksiyonların %8-10’undan kandida türlerinin sorumlu olduğunu ve YBÜ’ye 1000 kabulde 0,5- 10 enfeksiyon oranının olduğunu bildirmişlerdir. Playford ve ark.’nın (34) YBÜ’de yaptıkları 3 yıllık çalışmada YBÜ’ye her 1000 kabulde ortalama 2,06 oranında kandidemi atağı tespit edilmiştir (62).

YBÜ’de gelişen fungal enfeksiyonlar arasında en sık kan dolaşım enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları görülmektedir (45). Kandidemilerin %75-80’i hastane kaynaklı olup, bunların da %25-50’den fazlası YBÜ’de ortaya çıkmaktadır (57). Özellikle yanık ve travma hastalarında, kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde ve genel cerrahi hastalarında artış görülmektedir (30,48). NNIS sistemindeki 300 hastaneden 790 yoğun bakım ünitesini kapsayan verilerin analizinde kan dolaşım enfeksiyonlarının %5-10’nunda kandida türleri etken olarak tespit edilmiştir (27,58,59). NNIS sisteminin verilerine göre fungemi oranları 1980’de %5,4 iken 1990da %9,9’a yükselmiştir (27). Kuzey Amerika ve Avrupa’dan bildirilen sürveyans sonuçlarına göre *Candida* spp. enfeksiyonlarının diğer bakteriyel kan dolaşım enfeksiyonları kadar sık görüldüğü, nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarının %2-11’ini oluşturduğu bildirilmiştir (60,61). Türkiye’deki veriler de Amerika ve Avrupa verileri ile benzer olup; Yapar ve ark.’nın (28) yaptığı çalışmada her 1000 hastaneye kabulde 0,56 oranında kandidemi atağı tespit edilirken, Bakır ve ark. (63) yaptığı çalışmada nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarının %20’sinde kandidemi tespit edilmiştir.

YBÜ’de kandidemi olguları arasında en sık etken %40-59 oranında *C. albicans*’tır (55). Ancak son yıllarda YBÜ’de kandidemi etkenleri arasında *C. albicans*’a bağlı enfeksiyonların azaldığını, buna karşın *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* gibi *C. albicans* dışı etkenlere bağlı enfeksiyonların arttığını bildiren çalışmalar vardır (50,64).

YBÜ’de gelişen sonda ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında kandida türleri en sık etkenlerden biridir. Türkiye’de 12 hastanenin katıldığı 13 YBÜ’den

alınan bilgilere göre *Candida* türleri %44,9 oranında en sık fungal etken olarak tespit edilmiştir (65).

2.2.1.2.Patogenez

Fungal enfeksiyonlar; savunma fonksiyonları bozulmuş konak, selektif baskılar ve etkenler, çevresel koşullar arasındaki dinamik bir etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır.

YBÜ'de fungal enfeksiyonlar endojen veya ekzojen kaynaklı olabilir (34,56). *C. glabrata* ve *C. krusei* sıklıkla endojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olurken, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* ekzojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olur.

1) Endojen kaynaklı enfeksiyonlar

YBÜ'de gelişen fungal enfeksiyonlardan sıklıkla endojen flora ve invazif işlemler sorumlu tutulmaktadır. Endojen kaynaklı fungal enfeksiyon gelişmesinin iki önemli mekanizması vardır (32).

a) Candida spp. kolonizasyonu veya aşırı çoğalması

Normal sağlıklı insanda gastrointestinal kanal, cilt ve genitoüriner sistemin normal flora üyesi olarak bulunan *Candida* spp., altta yatan ciddi hastalık varlığı, tekrarlayan gastrointestinal sistem cerrahileri, uzun süre antibiyotik tedavisi gibi durumlarda endojen flora değişikliklerine bağlı olarak mukoza yüzeylerine yapışır ve burada çoğalırlar. *C. albicans* 'larda çimlenme borusu ve hif oluşumu gerçekleşir oluşumu gerçekleşir. Bunu enzim (fosfolipazlar ve proteinazlar) üretimi, doku tahribi, yayılma ve dokularda inflamasyon yanıtı izler. Bazen, konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak sistemik enfeksiyon ile sonuçlanır (65). Aynı şekilde bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulması sonucu gastrointestinal sistemde

kolonizasyon ve daha sonra translokasyon gelişmesine neden olmaktadır. Translokasyon gelişmesinde parenteral nutrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve travma önemli parametrelerdendir (6).

Kandidaların mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun ilk aşamasıdır. Mukozal yüzeylere adherensi ve persiste etmesi ile enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlar. Hastanede yatan hastalarda mukokutanöz yüzeylerin kandida ile kolonizasyonu %80 oranında gelişmektedir. Cerrahi YBÜ’de yapılan bir çalışmada kolonize olan hastaların yarısında invazif hastalık geliştiği gösterilmiştir (66).

C. albicans, *C. tropicalis* ve *C. stellatoides* adherens özelliği en fazla olan kandidalardır. Bu nedenle kolonizasyon gelişen hastalarda en sık izole edilen kandida türü *C. albicans*’tır (38,41,52). Adherens özelliğinin *C. parapsilosis*’de zayıf, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. kefyr*’de bulunmadığı gözlemlenmiştir (67). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* ayrıca mevcut olan slime faktör ile cam ve plastik yüzeylere yapışarak kolonizasyona ve nozokomiyal enfeksiyonlara yol açar (68,69,70).

Mukokutanöz bariyerin bozulması

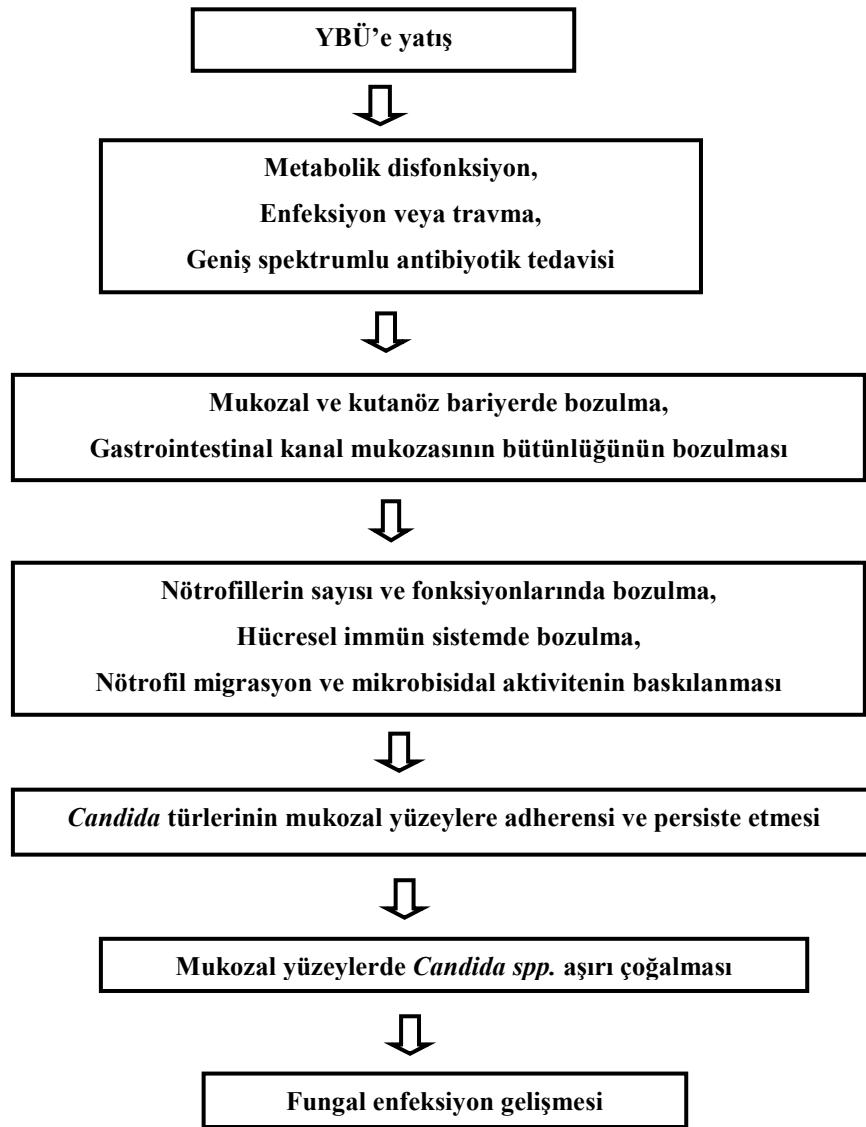
İntravasküler kateter veya üriner kateter takılması sırasında mukokutanöz bariyerin bozulması kandida kolonizasyonuna ve daha sonra enfeksiyon gelişmesine neden olmaktadır.

2) Ekzojen kaynaklı enfeksiyonlar

YBÜ’de sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile çapraz kontaminasyon sonucu ekzojen bulaşma görülmektedir (41,71). Ekzojen kaynaklar olarak sağlık

personelinin elleri dışında, kontamine biyomateryaller, sıvılar, hastane havası ve suyu ile hastane ortamında bulunan araç ve gereçler de sorumlu tutulmaktadır (71). YBÜ’de çalışan hemşirelerin ellerinde %6 oranında kolonizasyon bulunmuş ve bu sağlık bu personellerinden hastalara bulaşma bildirilmiştir (72). Fungal enfeksiyon gelişimi Şekil-1’de gösterilmiştir

Şekil-1 YBÜ’de Fungal Enfeksiyon Gelişim Basamakları*



*73,74,75 nolu kaynaklardan derlenmiştir

2.2.1.3.Risk faktörleri

İnvazif fungal enfeksiyonlar duyarlı kişilerde belirli risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. İnvazif enfeksiyonu hazırlayıcı en önemli risk faktörü deri ve mukozaların *Candida* spp. ile kolonizasyonu ve doğal konak savunmasının (intravasküler veya üriner kateterin takılması, cerrahi girişim ile cilt bütünlüğünün bozulması) bozulmasıdır (37,43). Risk altındaki en önemli grup, immün yetmezlikli kişilerdir (41). Diğer riskli gruplar Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo-5 Kandida Enfeksiyonu İçin Risk Taşıyan Hasta Grubu *

- Kemik iliği veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalar
- Hematolojik malignitesi olan hastalar
- Majör cerrahi girişimi olan hastalar
- AIDS hastaları
- Neoplastik hastalığı olan hastalar
- İleri yaş
- İmmünsüpresif tedavi alanlar
- Prematüre bebekler
- YBÜ’de takip edilen hastalar

*Tablo 76 nolu kaynaktan derlenmiştir

Nötropeni, lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, immunosüpresif ilaç kullanımı, invazif girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, YBÜ’de takip edilen hastalarda destekleyici medikal tedaviler ve yatış sürelerinin uzun olması yoğun bakımda fungal enfeksiyon gelişimine neden olan diğer faktörlerdir

(Tablo 6). İnvazif kandidiyaz olgularında hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur.

Tablo-6 YBÜ’de İnvazif Kandida Enfeksiyonları İçin Risk Faktörleri*
İnvazif işlemler ➤ Santral venöz kateter ➤ Cerrahi girişim (özellikle gastrointestinal sistem duvarı bütünlüğünün bozulması, operasyonun uzaması veya tekrarlanması) ➤ Hemodiyaliz ➤ Endotrakeal tüp Sistemik konak savunmasının bozulması ➤ Kortikosteroid tedavisi (30 gün boyunca 20mgr/kg gün prednizon tedavisi) ➤ Nötropeni ➤ Sitotoksik ilaç kullanımı sonrası mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması ➤ Diyabetes mellitus ➤ Böbrek yetmezliği ➤ İmmünsüpresif tedavi ➤ Kanseri ve kemoterapi ➤ Yanık hastaları Gastrointestinal sistem kolonizasyonu ➤ Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ➤ İleus ➤ Anti asit ve/veya H2 reseptör blokörü kullanımı Total parenteral beslenme Transplantasyon Uzun süreli hastanede kalış Mekanik ventilasyon Yüksek APACHE II skoru Ağır akut pankreatit Farklı bölgelerde <i>Candida</i> spp. kolonizasyonu Yenidoğan ➤ Prematürite ➤ Düşük doğum ağırlığı

- Düşük APGAR skoru
- Şok
- H₂ blokörlerin kullanımı
- Gastrointestinal hastalıklar

Konjenital malformasyonlar

*37,41,47,49, 50,53,54,55, nolu kaynaklardan derlenmiştir

2.2.1.4 Etkenler

2.2.1.4.1 *Kandida türlerinin dağılımı*

Kandida enfeksiyonlarında en sık etken *C. albicans*’tır (71,63,77-81). Bunun yanında *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* türlerinde de artış gösterilmiştir (71,77). YBÜ’deki kandidemi olgularının incelendiği NNIS sistemi verilerine göre, en sık etken *C. albicans* (%40-59) tespit edilmiştir. İkinci sırada *C. glabrata* (%12-15) yer alırken üçüncü sırada *C. parapsilosis* (%11-23) yer almaktadır (64). YBÜ’de kandidüri saptanan hastaların incelediği bir araştırmada en sık etken *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *Trichosporon* spp. tespit edilmiştir (82). Diğer çalışmalarda cerrahi YBÜ’de kandida enfeksiyonlarının %50’sinde etken *C. albicans*, %25 oranında *C. glabrata*, %25 diğer türler, yenidoğan YBÜ’de ise üçte iki oranında *C. albicans*, üçte birinde *C. parapsilosis* tespit edilmiştir (57,83). Bir çok ülkede azol kullanımındaki artışa bağlı olarak *C. glabrata* enfeksiyonlarında %15-20 oranında artma olmuştur (37). Pfaller ve ark.’nın (56) gerçekleştirildiği, Türkiye’den de bazı merkezlerin dahil olduğu çalışmada 1999-2001 yılları arasında kan kültürlerinde elde edilen izolatlar incelemiş ve en sık *C. albicans* (%55,9), sonra sırası ile *C. glabrata* (%16,2) ve *C. parapsilosis* etken olarak tespit edilmiştir. Yine Türkiye’de yapılan çalışmalarda en

sık *C. albicans* (%37-60) saptanırken, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* ikinci sırada saptanmıştır (63,78-80). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2001-2005 yılında YBÜ’de görülen maya türlerinin %53-54’ünün *C. albicans*, %15,8’inin *C. tropicalis*, %12-14’nün *C. glabrata* olduğu belirlenmiştir (84). Yine aynı hastanede 2002-2007 tarihleri arasında kan kültür örneklerinden elde edilen kandida türlerinin %53’ünü *C. albicans*, %18’ini *C. parapsilosis*, %12’sini *C. tropicalis*’in oluşturduğu tespit edilmiştir (71). GÜTF’de 2008 yılında YBÜ’de gelişen enfeksiyonların %9,27’sinde *C. albicans*, %10,24’nde *C. albicans* dışı türler etken olarak tespit edilmiştir (Gazi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Sonuçları Kitapçığı 2008). Fungal enfeksiyon etkenleri merkezler arasında değişiklik göstermekle birlikte sıklık sırası tablo 7’de gösterilmiştir (47,85).

Tablo-7 YBÜ’de Kandida Etkeni Olarak Tespit Edilen *Candida* Türleri *

<i>C. albicans</i>	%40-60
<i>C. glabrata</i>	%20-30
<i>C. tropicalis</i>	%20-30
<i>C. parapsilosis</i>	%10-20
<i>C. krusei</i>	%5-10
<i>C. lusitaniae</i>	%0-5
<i>Diğerleri</i>	< %5

*48,86 nolu kaynaklardan derlenmiştir

2.2.1.4.2 Etkenlere göre risk faktörleri

C. albicans; antifungal tedavi öyküsü olan, mukozal bütünlüğün bozulduğu ve YBÜ’de kalan hastalarda daha sık görülür. Virülansı yüksek bir patojendir (68,69,71).

YBÜ’de izlenen *C. albicans* dışı türlerin etken olduğu kandidemi olgularında ileri yaşın ve solid tümörün bulunması istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (39).

C. tropicalis’in virülansı yüksektir. Gastrointestinal kolonizasyonu sıktır. Kolonizasyon sonrası %80 oranında invazif enfeksiyon gelişebilir (68,69,71). Çoğunlukla endojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olmasına rağmen, yenidoğan YBÜ’de parenteral beslenme sıvısı ve antibiyotiğe bağlı olarak salgına neden olmuştur (46).

C. glabrata ile enfeksiyon riski hemodiyaliz, diyabetes mellitus, abdominal cerrahi varlığında artmaktadır. Uzun süre flukonazol kullanımı kolonizasyonu artırmaktadır. Özellikle solunum yolları, üriner sistem ve cerrahi yaralardaki kolonizasyon enfeksiyona neden olabilir (46, 68,69,71).

C. krusei kolonizasyonu gastrointestinal sistemde, flukonazol tedavisi sonrası artar. Virülansı yüksek değildir ancak invazyon gelişirse mortal seyreder (68,69,71).

C. parapsilosis ekzojen kaynaklı bir etkindir (50). Özellikle invazif işlem veya hiperalimentasyon yapılan olgularda görülmektedir. İntravasküler araç varlığı önemli bir risk faktördür (50,68,69,71). Bu etken gastrointestinal kanalda da kolonize olabilir ve yeni doğanlarda enfeksiyona neden olabilir (46).

C. lusitaniae nadir görülür. Solunum ve genitoüriner sistem kaynaklı endojen enfeksiyonlara neden olur (68,69,71).

2.2.1.5 Klinik

YBÜ’de takip edilen ve immün yetmezliği olmayan hastalarda invazif kandida enfeksiyonları ikiye ayrılır: kandidemi ve sistemik (dissemine) kandidiyaz (52). Kandidemi kan kültür örneklerinde *Candida* spp.’nin üretilmesidir. Sistemik kandidiyaz ise kan kültür örneklerinde üreme ile birlikte steril vücut organlarında histopatolojik veya kültür sonucu ile kandidanın gösterilmesidir (52).

Kandidanın neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir (45). Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları, sinüzit izlemektedir (71). YBÜ’de yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının %10,2’sinde, üriner sistem enfeksiyonlarının %25’inde *Candida* spp. izole edilmiştir (58). EPIC çalışmasında kan dolaşım enfeksiyonlarının %9’unda, üriner sistem enfeksiyonlarının %21’inde, pnömonilerin %14’ünde, diğer solunum sistemi enfeksiyonlarının %9’unda fungal enfeksiyon tespit edilmiştir (15). İnvazif kandidiyazda her organ tutulabilir ve tutulan organa göre bulgu ve semptomlar ortaya çıkar.

2.2.1.5.1 Kandidemi

Kandidemi invazif kandidiyazın en sık (%50-70) görülen şeklidir (41,60). YBÜ’de %33-55 oranında görülmektedir (57,64,86,87).

Kandidemi tanısı, klinik enfeksiyon belirtileri olan hastalarda en az bir kan kültürü örneğinde *Candida* spp. izole edilmesi ile konulur. Genel durumu düşkün, üremik veya kortikosteroid tedavisi alan hastalarda klinik belirti ve bulgu olmadan da kandan bir *Candida* spp. izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir (75).

Ateş ya da hipotermi, üşüme ve titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve şuur değişikliği en sık rastlanan klinik belirti ve bulgulardır. Sıklıkla sepsis veya organ disfonksiyonu ile birlikte seyreder. YBÜ’de takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz fungemi veya sepsisin ilk belirtisi olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişiklikler de kandidemili hastalarda önemli bir bulgudur (88). Kandidemiye ait cilt bulguları eritemli, makronodüler, 0,5 -1 cm çapındaki lezyonlardır. Ektima gangrenozum, purpura fulminans benzeri lezyonlar da tespit edilebilir (89).

İntravasküler kateteri mevcut olan hastada klinik ve laboratuvar değerlendirmede başka odak bulunamıyorsa katetere bağlı kandidemi olarak kabul edilmelidir. Tanı için kateter ucunun roll-on yöntemi ile yapılan kültüründe en az 15 koloni, sonikasyon yöntemi ile en az 100 koloni üremesi gerekir. Fungeminin kaynağı kateter ise eş zamanlı alınan kateter kan kültürü örneğindeki üreme perifer kan kültürü örneğindeki üremeye göre beş kat fazla olmalıdır (75).

Kandidemi olgularında eş zamanlı yaygın kandidiyaz ve organ tutulumları görülebilir. En sık beyin, böbrek, miyokard ve göz tutulur. (90).

Kandidemi gelişen hastalarda endoftalmit, osteomiyelit, artrit, osteoartrit, menenjit, pnömoni, piyelonefrit, endokardit, septik tromboflebit, hepatosplenik kandidiyazdan her zaman şüphelenilmeli ve ona yönelik tetkikler yapılmalıdır (88).

Dissemine kandidiyaz olgularında mortalite oranı %40-50'dir (47).

2.2.1.5.2 Kandidüri

YBÜ'de kandidüri oranları giderek artmaktadır (%19-44) (55). En sık izole edilen etken *C. albicans*, ikinci sırada *C. glabrata* yer almaktadır (55). Kandidüri; kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya piyelonefrit veya sistemik kandidiyaz varlığında saptanabilir (42). Kandidüri için risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet, üriner kateter varlığı, nefrostomi, antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımı, radyoterapi, nötropeni, mukozit, YBÜ'de yatış, TPN ve mekanik ventilasyondur (41,55,71). Özellikle *C. glabrata*'nın yol açtığı tablolarda florokinolon ve flukonazol kullanımının risk oluşturduğu öne sürülmüştür (71). Yapılan bir çalışmada (55) YBÜ'de takip edilen hastalarda kandidüri için tek bağımsız risk faktörü üriner kateterizasyon olarak tespit edilirken, Alvarez-Lerma ve ark.'nın (91) yaptığı çalışmada kandidüri için tek bağımsız risk faktörü daha önceden antifungal tedavi kullanımı olduğu belirtilmiştir. Harris ve ark. (92) ise YBÜ'de yatış öyküsünün *C. albicans* ve *C. glabrata* kandidürisi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Üriner sistem kaynaklı kandidemi vakaları çok nadirdir. Ancak ürolojik girişim yapılan, TPN alan %10 hastada komplikasyon olarak kandidemi saptanabilir (55,92).

Fungal riner enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatik ve kateter kullanımı ile ilişkilidir. Tedavi başlamadan önce kolonizasyon enfeksiyon ayrımının iyi yapılması gerekmektedir (42).

Asemptomatik kandidüri; üriner sistem enfeksiyonuna ait bulgular olmadan kandidüri varlııdır. Genellikle riner kateterle ilişkilidir. Tespit edildiğinde öncelikle sondanın çıkarılması, diyabetin kontrol altına alınması veya lüzumsuz antibiyotik tedavisinin kesilmesi gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekir (42). Üriner kateterin çıkarılması ile %41 oranında kandidrinin kaybolduğu gösterilmiştir (93).

Sistit; riner kateteri olmayan hastalarda disüri, hematüri, suprapubik hassasiyet gibi üriner sistem semptomları ile birlikte kandidrinin görülmesidir (42).

Üst riner sistem enfeksiyonu; ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgularla, kandidüri ve üriner sistem enfeksiyon bulgularının birlikte görülmesidir. Abse veya fungus topu gibi komplikasyonlara neden olabilir (42).

Sistemik kandidiyaza bağlı kandidüri; sistemik kandidiyaz sırasında hematojen yol ile kandidanın böbreklere ulaşması sonucu görülür. Ateş yüksekliği, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, hemodinamik stabilitenin bozulması gibi bulgular eşlik edebilir (42).

2.2.1.5.3 Pnömoni

YBde takip edilen hastaların çoğunda solunum yolu ve orofarenksde kandida kolonizasyonu mevcuttur. Nadir olarak kandida türleri solunum yolu

enfeksiyonuna neden olur. Postmortem otopsi çalışmalarında pnömoni olgularında %1 oranında *Candida* spp.'nin etken olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda YBÜ'deki hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj kültüründen izole edilen *Candida* spp.'lerin pnömoni tanısında özgülüğünün çok düşük olduğu gösterilmiştir (42). Çoğunlukla immünsüprese hastalarda sistemik hastalık sırasında hematojen yol ile veya orofarenkste kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu ile oluşur (41,42).

2.2.1.5.4 İntrabdominal enfeksiyonlar

Genellikle bağırsak perforasyonu, anastomoz kaçağı veya nekrotizan pankretit sonrası kandidanın etken olduğu abseler gelişmektedir. Peritonit bulguları ile birlikte veya olmadan da gelişebilir. Dren kültürlerinde *Candida* spp. üretilmesi her zaman enfeksiyonu göstermeyebilir. Kontaminasyon veya kolonizasyondan enfeksiyonun ayırt edilmesi gerekir (42).

2.2.1.6 Mortalite

Candida spp. enfeksiyonları YBÜ'de en sık görülen dördüncü en sık etken olup, mortalite oranları %20'den %40'a çıkmıştır (37,55,57,94,95). Geç tanı konulması ve antifungal tedavinin gecikmesi nedeni ile mortalite oranları yüksektir (55). Bununla birlikte morbiditeye bağlı hastanede kalış süresini 6-34 gün arasında uzattığı bildirilmiştir (96). Yapılan bir çalışmada kaba mortalite hızı %30-61 saptanırken, atfedilen mortalite hızı %49 olarak tespit edilmiştir (94). Yüksek mortalite oranları çoğunlukla *C. albicans* dışı türlerde görülmektedir. *C. glabrata*'da en yüksek olarak, *C. parapsilosis*' ise en düşük olarak bildirilmektedir

(43). Yine YBÜ’de yapılan araştırmalarda fungal enfeksiyonlara bağlı mortalite hızının diğer etkenlere bağlı mortalite hızlarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (38,94,97). Yapılan başka bir çalışmada kandidaya bağlı kaba mortalite hızı %48 tespit edilirken, bakteriyel enfeksiyonlarda %37 olarak tespit edilmiştir (35). Bir vaka–kontrol çalışmasında kandidemiye bağlı mortalite hızı %38 olarak tespit edilmiştir (94). GÜTF ARYBÜ’de 2005 yılı içinde mantar enfeksiyonu tanısı alan ve herhangi bir nedenle ölen hasta sayısı 8/17 (kaba mortalite %47) olarak tespit edilmiştir. (33).

Yüksek riskli hastalara antifungal profilaksi verilmesi ile invazif fungal enfeksiyon görölme sıklığının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (49). Başarılı bir profilaksi, uygun seçilen gruba tedavinin başlanması ile olacaktır. YBÜ’de uygun hastalara başlanan antifungal profilaksinin etkin olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (54,98-100). Eggiman ve ark (101) yaptığı prospektif başka bir çalışmada ise, intrabdominal cerrahi yapılan ve perforasyon veya anastomoz kaçağı gelişenlerde profilaktik flukonazol ve plasebo tedavisi verilmiş, flukonazol tedavisi alanlarda kandida enfeksiyonu oranları %4’e gerilerken, plasebo kullananlarda kandida enfeksiyonu %35 oranında görölmüştür. Buna benzer bir prospektif ve randomize bir çalışmada (102) flukonazol profilaksisi ile kanıtlanmış kandida enfeksiyonu %5’oranında tespit edilirken, medikal ve cerrahi YBÜ’de yapılan çalışmada (103) flukonazol profilaksisi ile kandida enfeksiyonu oranları %5,8 oranında azaldığı görölmüştür. Cruciani ve ark.’nın (53) travma ve cerrahi YBÜ’de yaptıkları çalışmada, azol profilaksisi alan hastalar kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında kandidemi sıklığının %80 ve mortalite oranlarının rölatif olarak %31,5 oranında düştüğü gösterilmiştir.

İnvazif kandidiyaz tanısında kan kültürlerinin ancak %50'sinde üreme olması, üreme sürelerinin uzun olması, kültür dışı tanı yöntemleri ile ilgili yeterli çalışmaların olmaması nedeni ile tedavi verilecek grubun belirlenmesinde, klinik bulgular ve risk faktörlerinin araştırılması önemlidir (55). Bunun için KKI'nin de yer aldığı çeşitli skarlama yöntemleri geliştirilmiş ve preemptif tedavinin başlanması için kullanılmıştır. Eggiman ve ark. (104) düzeltilmiş KKI $\geq 0,4$ olan ve kandida enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan hastalara preemptif tedaviyi önermişlerdir. Nolla-Salas ve ark. (6), cerrahi ve medikal YBÜ'de yaptıkları çalışmada erken antifungal tedavi ile yaşam sürelerinin %60'a çıktığını, geç tedavi başlanması ile bu oranların %22'ye gerilediğini göstermişlerdir.

2.2.1.7 Tanı

Preemptif tedavinin başlanabilmesi için erken tanıyı koyduracak tanı yöntemleri gerekmektedir. Kan kültürlerinin kandidemde duyarlılığı düşüktür (38,53,55,89).

Dissemine kandidiyaz tanısı kolay değildir. Olguların ancak %15-40'ında premortem tanı konulmaktadır. Erken tanıda serolojik testlerin yeri tartışmalıdır, Kesin tanı histopatolojiktir (88,90).

Dissemine kandidiyaz tanısı için (105),

- Farklı yerlerden alınmış kan kültür örneklerinin en az ikisinde üremenin olması
- Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber steril bölgeden alınmış başka bir bölgeden alınan kültür örneği pozitifliğinin olması
- Eş zamanlı perifer ve kateter kan kültürü örneklerinin pozitif olması
- Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber endoftalmit bulgularının olması
- Bir pozitif kan kültürü örneği ile beraber histopatolojik olarak mantar enfeksiyonunun gösterilmesi gerekir.

2.2.1.7.1 Konvansiyonel Mikrobiyolojik Yöntemler

a) Mikroskopik İnceleme: İlk basamak tanı yöntemidir. Hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Duyarlılığı kültür örneklerinden daha düşüktür. Negatif olması fungal enfeksiyonunu ekarte ettirmez (106).

b) Kültür yöntemleri: İnvazif kandidiyazlı olguların ancak %50'sinde kan kültür örneği pozitifliği mevcuttur (38,53,55,89). Kan ve diğer steril vücut bölgeleri dışındaki kültür örnekleri özgül değildir (106). Bronkoskopik yöntemlerle alınan örneklerde üreyen kandida türleri çoğu zaman anlamlı değildir. Nadiren beraberinde pnömoniye ait bulgu ve belirtiler varsa etken olarak kabul edilir (41).

2.2.1.7.2 Histopatolojik Yöntemler

İnvazif kandidiyaz tanısında mayaların ve hif formlarının dokuda gösterilmesi ve etkenin kültür örneklerinde üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (66).

2.2.1.7.3 İmmünolojik ve Biyokimyasal Yöntemler

a) Serumda kandida antikorlarının tayini

Kandida antikorları indirekt hemaglutinasyon testi ve indirekt germ tüp immünfloresan testi ile saptanabilmektedir (107). Yanlış pozitiflik (normal kişiler veya kolonize olanlarda) ve yanlış negatiflik (invazif enfeksiyonlarda düşük antikor) nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (107,108).

b) Serumda galaktomannan tayini

Galaktomannan *Aspergillus* türlerinin duvar yapısında mevcut olup çoğalmaları sırasında dışarı salınır. Nötropenik olmayan hastalarda salındıktan sonra makrofajlar tarafından parçalandığı için tanı değeri sınırlıdır (%15-30). YBÜ'de invazif aspergilloz tanısı ile takip edilen hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında galaktomannan çalışılmış, duyarlılığı %88, özgünlüğü %87 olarak tespit edilmiştir Aynı hastaların serum galaktomannan duyarlılığı %42 olarak tespit edilmiştir (109). Ancak yoğun bakım hastalarında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. İnvazif kandidiyaz tanısında ise diğer mantar enfeksiyonları ile ayırıcı tanı yapılması için kullanılmaktadır (107,110).

c) Serumda beta-glukan tayini

1,3 beta-D-glukan, patojen mayaların hücre duvarlarında bulunmaktadır. Bir koagülasyon faktörü olan faktör G ile karşılaştırıldığında reaksiyon meydana gelir

ve test pozitifleşir. İnvazif aspergilloz, invazif kandidiyaz, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* ve *Acremonium* gibi enfeksiyonlarda pozitifleşir. Risk altındaki hastalar için tarama veya ön tanı testi olarak kullanılmaktadır (107).

YBÜ'deki hastaların serum glukan seviyelerine bakılmış, bakteriyel veya fungal enfeksiyon varlığında yüksek seviyeler tespit edilmiş, ancak bakteriyel/fungal ayırım yapılamamıştır (111). Buna karşın serum glukan seviyelerinin enfeksiyon gelişmesi için negatif prediktif değeri yüksek bulunmuştur (111). YBÜ'de kullanımı ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.2.1.7.4 Moleküler Yöntemler

Etkenin kültür örneklerinde üremesinin dışında klinik örneklerde real time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile *Candida* spp. DNA'sının belirlenmesi veya ELISA ile antijenlerinin tanımlanması da önemlidir (88).

2.2.1.8 Diğer tanısal yaklaşımlar

2.2.1.8.1 Kolonizasyonun önemi

Kandida enfeksiyonları YBÜ'de fırsatçı enfeksiyonlar olarak ortaya çıkar. YBÜ'de takip edilen hastaların %50'sinden fazlasında kandida kolonizasyonu gelişir (48,55). Kandida kolonizasyonu olan hastalarda ise kandidemi ve buna bağlı mortalite oranları oldukça yüksektir (55). Mortalitenin yanı sıra morbiditeyi ve maliyeti de anlamlı derecede artırmaktadır. YBÜ'de kandida kolonizasyonunun ve enfeksiyonlarının ekonomik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kandida kolonizasyonunun 8000 Avro, kandida enfeksiyonlarının ise

16000 Avro ek maliyete neden olduğu gösterilmiştir (40). Kolonizasyon gelişen hastalarda %3-25 oranında invazif kandidiyaz gelişmektedir (95). Tortorano ve ark'nın (112) yaptığı çalışmada YBÜ'de takip edilen hastaların %59'unda kandida kolonizasyonunun mevcut olduğu, bunun da kandidemi gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da kolonizasyonun olduğu hastalarda invazif kandidiyaz riskinin de arttığı gösterilmiştir (113). Çok merkezli bir çalışmada üriner sistem ve rektal bölgedeki kolonizasyonun invazif kandidiyaz gelişmesi açısından riski artırdığı gösterilmiştir (54).

2.2.1.8.2 Tanı güçlüğü

İnvazif kandidiyaz bakteriyel enfeksiyonlara benzer şekilde ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Erken dönemde klinik bulgular vermesine rağmen, bakteriyel enfeksiyonlar ile karışabileceği için geç tanı konulmaktadır. Geç tanı konulması nedeni ile de mortalite oranları artmaktadır (114). YBÜ'de *Candida* spp. enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalara profilaktik antifungal uygulanması ile ilgili standardizasyon söz konusu değildir. Semptomlarının belirsiz olması, etkenin kan kültür örneklerinde geç üremesi veya başka bir bakteriyel enfeksiyon varlığında güç üremesi, erken ve hızlı tanı konulamaması önemli problemlerdir (41). Serolojik testler umut verici olmakla birlikte, YBÜ'deki hastalarla ilgili yeterli çalışmanın olmaması ve pahalı tetkikler olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır (41). Bu nedenle risk faktörleri

ışığında hastalar daha iyi incelenmelidir. Erken tedavinin başlanması mortalite ve morbidite oranlarını önemli derecede azaltmaktadır. Belirgin risk faktörü olan hastalara antifungal tedavinin başlanması bir çok hastaya gereksiz tedavi başlanmasına neden olacaktır. Bu yüzden invazif kandidiyaz için yüksek riskli hastaları tanımlayacak etkili yöntemlere ihtiyaç vardır (81). Cerrahi YBÜ’lerde yapılan çalışmalarda riskli grubun seçilmesinde kandida kolonizasyonunun belirleyici olabileceği düşünülmüştür (55,66,114). Kandida kolonizasyonunun, kandida enfeksiyonunun gelişmesinde öncül bir faktör olabileceği gösterilmiştir (113).

2.2.1.8.3 *Kandida kolonizasyon indeksi*

Kandida kolonizasyonu, herhangi bir semptom veya klinik bulgu olmaksızın vücudun çeşitli yerlerinden alınan sürveyans kültür örneklerinde *Candida* spp. üremesidir. Kandida türleri ile kolonizasyon sık görülmektedir. Deri, orofarenks, gastrointestinal sistem ve üriner sistem en sık kolonize olan bölgelerdir (40,113) Cerrahi YBÜ’de yapılan bir çalışmada en sık orofarenks (%63), üriner sistem (%25) ve bağırsaklarda (%11) kolonizasyon tespit edilmiştir (94). Bunun dışında sonda veya kateter gibi invazif aletlerin lümeninde de kolonizasyon olabilmektedir. Kolonizasyon, YBÜ’de yatışın uzaması, antibiyotik kullanımı ve üriner kateter kullanımı ile artmaktadır (39). YBÜ’de yatan hastalarda ortalama 6-9 gün içinde kandida kolonizasyonu, 9-15 gün içinde ise enfeksiyon gelişmektedir (40). Kolonizasyon sonrası dokuların tahribi, mantarın bulunduğu vücut alanını aşması

sonucunda enfeksiyon gelişir (65). İnvazif kandida enfeksiyonlarında izole edilen türlerle kolonizasyona neden olan türlerin önemli ölçüde aynı olduğu gösterilmiştir (54,113). Bundan yola çıkarak 15 yıl önce ilk kez Pittet ve ark. tarafından kandida kolonizasyon indeksi (KKİ) geliştirilmiştir ve KKİ'nin enfeksiyon varlığı için bir belirleyici olabileceği öngörülmüştür. KKİ, kandida üremesi olan anatomik bölge sayısının, alınan kültür örnek sayısına oranı olarak tanımlanmıştır (66). Cerrahi YBÜ'de yaptıkları çalışmada APACHE II skoru ve kandida kolonizasyonunun yoğunluğu bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Yoğunluk dikkate alınarak yapılan değerlendirmede KKİ'nin pozitif prediktif değeri (PPD) (%66-100), duyarlılığı %100, özgüllüğü %66,7 olarak bildirilmiştir (66).

Beş bölgeden örnekleme ile, en az iki yerde üreme olursa KKİ (>0,20) pozitif olarak kabul edilir. Eğer ardışık kültür örneklerinde en az iki kez >0,5 olursa yoğun KKİ olarak kabul edilir (70). Kandida enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan hastaların tanımlanması için, cerrahi YBÜ'lerde KKİ'nin de yer aldığı çeşitli skorlama yöntemleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Medikal YBÜ'de KKİ ile ilgili çalışmalar sınırlı olup çalışmaların büyük kısmı fungal enfeksiyon için risk altında olan travmalı ve cerrahi yapılmış hasta grubunda yapılmıştır.

Leon ve ark. (114) medikal ve cerrahi YBÜ'lerinde *Candida* skorunu tanımlayarak kandida kolonizasyonu ile birlikte tanı oranlarının arttığını göstermişlerdir. Skorlama sisteminde sepsis (2 puan) ve multifokal *Candida* kolonizasyonu (1 puan), YBÜ'ye kabulde cerrahi (1 puan), TPN (1 puan) mevcudiyetine bakılmış ve skorun $\geq 2,5$ olduğu durumlarda invazif kandidiyaz riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu değerlendirmenin duyarlılığı %81 olup,

özgüllüğü %74'dür. Takesue ve ark.'nın (22) çalışmasında ise kandida kolonizasyonu, β -D-glukan testi ve risk faktörleri (cerrahi, santral venöz kateter, arteriyel kateter, > 7 gün idiyomatik dilate kardiyomiyopati, mekanik ventilasyon, > 7 gün YBÜ'de yatış, hemodiyaliz) irdelenerek preemtif tedavi başlanmış, iki bölgede kolonizasyon olan hastalarda %55, üç ve daha fazla bölgede kolonizasyon tespit edilen hastalarda ise %60 oranında flukonazol tedavisi ile enfeksiyon bulgularında gerileme tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; YBÜ'de takip edilen hastalarda KKI invazif kandidiyaz tanısında iyi bir tanısal belirteç olarak görünmektedir. Diğer risk faktörleri ile birlikte KKI'nin $\geq 0,5$ olduğu durumlarda preemtif antifungal tedavinin başlanmasının kandida enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği öngörülmektedir.

2.2.1.9 Tedavi

Yapılan çalışmalarda antifungal tedavinin erken dönemde başlanmasının prognozu olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (104).

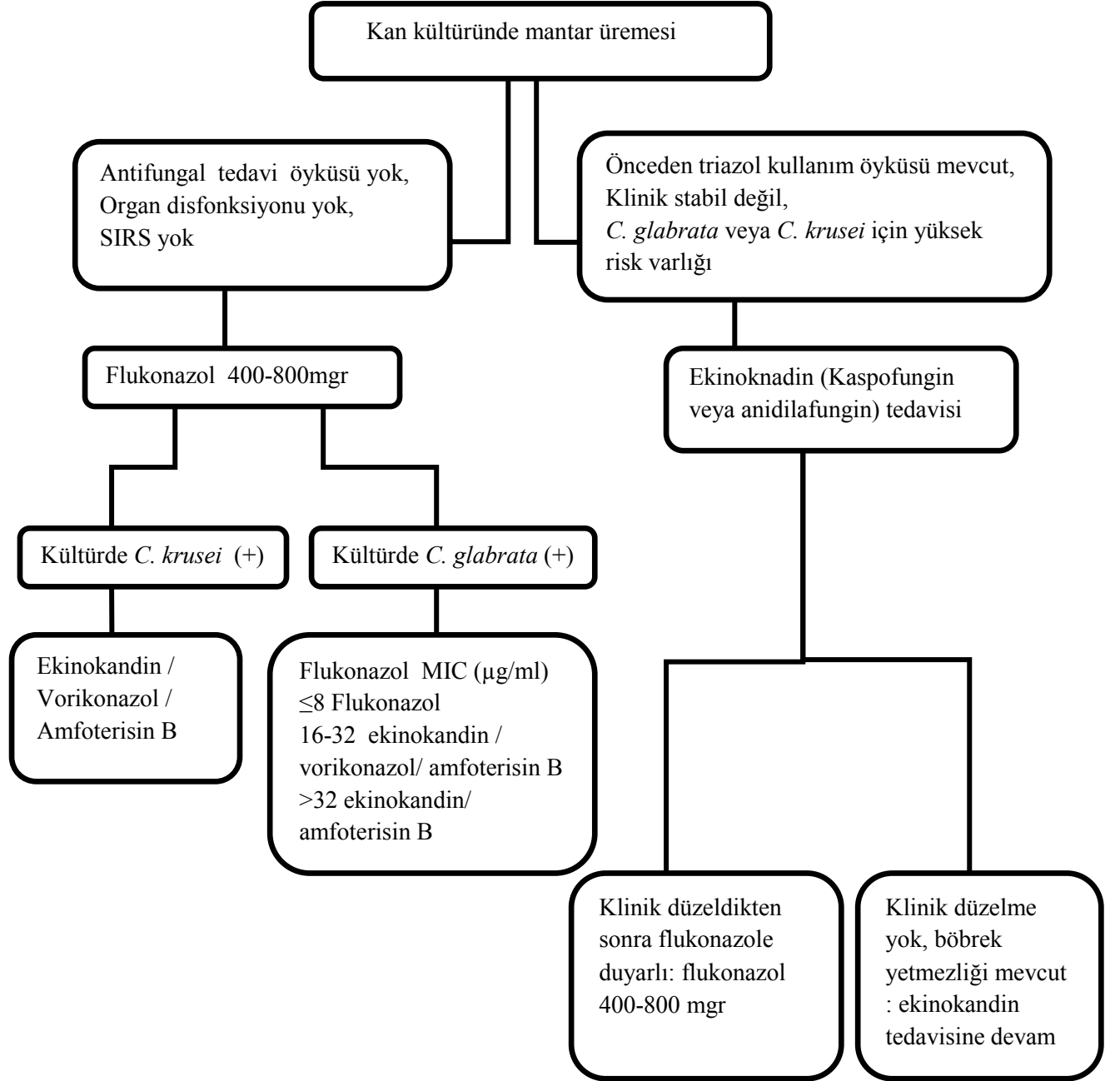
Tedaviye başlamadan önce hastanın yakın zamanda azol grubu antifungal tedavisi kullanıp kullanmadığı, bulunduğu klinikteki antifungal duyarlılık durumu, eşlik eden hastalık varlığı, hemodinamik açıdan durumu, organ tutulumunu destekleyen bulgu varlığı, antifungal ilacın farmakokinetik durumunu etkileyen organ yetmezliği varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (39). Tedavi seçiminde

C. krusei'nin flukonazole dirençli olduğu, *C. glabrata*'da doz bağımlı flukonazol direnci görülebileceği, *C. lusitaniae* de amfoterisin B direnci olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (39). Kateterli hastalarda kandidemi varlığında ilk basamak kateterin çıkarılmasıdır. Kan kültür örneklerinde *Candida* spp. üremesi varlığında dissemine kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. Tekrarlayan kan kültür örnekleri alınmalıdır. Göz, cilt veya kemik tutulumu açısından fizik muayene tekrarlanmalıdır.

2.2.1.9.1 Nötropenik Olmayan Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Hasta klinik olarak stabil, daha önce triazol kullanım öyküsü yok ise duyarlılık sonucu çıkıncaya kadar flukonazol tedavisi başlanmalıdır. Flukonazol tedavisine yanıt veren, metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda kandida eradike edildikten sonra iki hafta tedaviye devam edilmelidir (81). Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi Şekil-2'de özetlenmiştir.

Şekil-2 Nötropenik olmayan, YBÜ’de takip edilen hastalarda kandidemi tedavisi



2.2.1.9.2 Nötropenik Olmayan Hastalarda İnvazif Kandidiyaz Tedavisi (116)

Başlangıç tedavisi olarak flukonazol veya ekinokandin (kaspofungin veya anidilafungin) tedavisi önerilmektedir. Daha önceden azol profilaksisi alan, *C. glabrata* veya *C. krusei* enfeksiyon riski olan ve ciddi enfeksiyon varlığında, hastalara ekinokandin tedavisi ilk tercih olmalıdır.

Diğer antifungallerin kullanılamadığı durumlarda amfoterisin B (0,5-1,0 mgr/kg) veya lipozomal Amfoterisin B (3-5 mgr/kg) başlanabilir.

Ampirik tedavi invazif kandidiyaz için risk faktörü olan hastalara veya ateş odağı bulunmayan, klinik bulguları olan hastalara başlanmalıdır.

2.2.2 Diğer Mantar Enfeksiyonları

2.2.2.1 *Aspergilloz*

Aspergillus enfeksiyonları özellikle hematolojik malignite, kök hücre ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda görülse de son yıllarda YBÜ’de de görülme oranı artmıştır (39,76). *A. fumigatus*, *A. flavus* ve *A. terreus* fungemiye en sık neden olan *Aspergillus* türleridir (88).

Hematolojik hastalıklar dışında mekanik ventilasyon yapılan veya kronik akciğer hastalığı olup kortikosteroid tedavisi alan yoğun bakım hastalarında artan oranlarda görülmektedir (37,41,115). %70’inde malignite tanısı bulunmayan 1850 medikal yoğun bakım hastasında %6,7 oranında *Aspergillus* spp. tespit edilmiş, bu

olguların mortalite oranları %80 olarak bildirilmiştir (76). İnhalasyon bulaşmadaki en önemli yoldur. Çevrede *Aspergillus* spp. türlerinin bulunması nozokomiyal aspergilloz için önemlidir (41).

Uygun tedavi sonrası bile relapslar sık görülmektedir. Günümüzdeki mevcut tedaviye yanıt ancak %34 oranındadır (76).

2.2.2.2 Diğer Küf Mantarları

Malassezia, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* türleri, *Paecilomyces lilacinus*, *Pseudallescheria boydii*, *Zygomycetes* sınıfı üyeleri (*Mucor*, *Absidia* ve *Rhizopus*) ve *Dipodascus capitatus* türleri ile de fungemiler bildirilmiştir (41).

Ülkemizde Kuştimur ve ark.'nın (116) yaptığı araştırmada YBÜ'de *Trichosporon asteroides*'e bağlı fungemiler bildirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Çalışma 28 Mayıs 2007 tarihinde etik kurul onayı alınarak (Karar no:190) GÜTF, NRLYBÜ ve ARYBÜ’de yapılmıştır. GÜTF Hastanesi 1000 yatak kapasitesine sahip, sekiz YBÜ’sü olan üçüncü basamak bir araştırma hastanesidir. ARYBÜ 12 yataklı, NRLYBÜ 7 yataklıdır. Ocak 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında GÜTF Hastanesi NRLYBÜ ve ARYBÜ’de takip edilen, retrospektif olarak kandida kolonizasyonu değerlendirmesine izin veren, en az 4 bölgeden örnekleme yapılmış 82 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Taburculuk, başka bir servise devir veya kaybedilinceye kadar tutulan hasta kayıtları değerlendirmeye alınmıştır.

3.2 Klinik Veriler

Çalışmaya alınan hastaların YBÜ’ye kabul edildikleri güne ait epidemiyolojik ve klinik verileri daha önceden hazırlanmış olan, standart formlara retrospektif olarak doldurulmuştur. Hastaların adı, soyadı, bölüm, yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, başvuru tanıları, kandida enfeksiyonu için predispozan faktörleri (abdominal cerrahi, hemodiyaliz, splenektomi, kronik obstrüktif hastalık, sistemik inflamatuvar yanıt, cerrahi operasyon, bilinç kaybı, diyabetes mellitus, malignite, steroid kullanımı, debilite, H2 reseptör antagonisti kullanımı, böbrek yetmezliği, TPN, ağızdan beslenme, çoklu travma, ağızda takma diş mevcudiyeti, proton pompa inhibitör kullanımı, hipoalbünemi) ile ilgili bilgiler standart formlara

kaydedilmiştir (Ek-1). APACHE II skoru (akut fizyolojik ve uzun süreli sağlık durum değerlendirmesi) ile 12 fizyolojik değişkenin (rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arteriyel pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatin değeri, hemotokrit, beyaz küre, nörolojik değerlendirme; glasgow koma skoru) YBÜ'deki ilk 24 saate ait en kötü değerleri ile yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi (hastada ciddi organ yetersizliği, immün sistem depresyon durumu) yapılmıştır. Hastaların son altı ay içinde hastanede yatış öyküsü, geçirilmiş enfeksiyon varlığı ve antibiyotik kullanımı, yapılan girişimsel işlemler (santral venöz kateter, periferik ve santral arteriyel kateter, üriner kateter, mekanik ventilasyon, entübasyon durumları ve varsa tarihleri kaydedilmiştir.

3.3 Mikrobiyolojik İnceleme

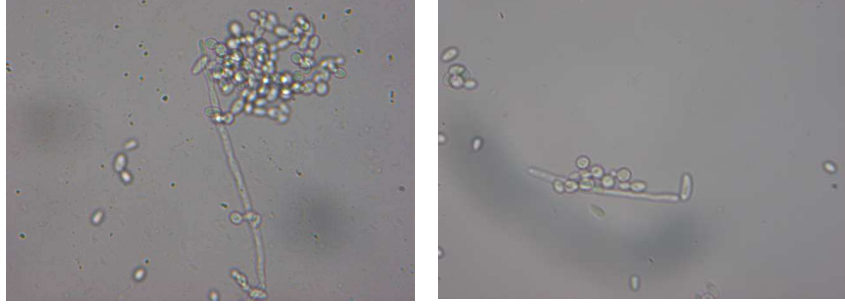
YBÜ'ye kabul edildikleri gün, daha sonra rutin olarak haftada üç kez alınan ağız içi, aksilla, rektal sürüntü, nazogastrik sonda (NG), idrar sürveyans kültür örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ağız içi kültür örnekleri; yanak mukozası, dil ve farenks sürüntüsü şeklinde, aksilla kültür örnekleri; aksillar bölgeden sürüntü şeklinde, rektal sürüntü örnekleri; eküvyon ile anal sfinkter geçilerek ve rektum duvarına iyice sürülerek alınmıştır. Üriner kateteri mevcut olan hastalarda kateterin üretraya yakın bölümü dezenfekte edildikten sonra steril enjektör yardımı ile idrar örneği alınmıştır. NG kültür örnekleri ise distal kısım dezenfekte edildikten sonra steril enjektör yardımı ile alınmıştır. Kolonizasyon indeksi hesaplanmasına izin veren sayıda örnekleme yapılmış hastalarda kültür örnekleri sonuçlarının kolonizasyon indeksinin invazif kandidiyaz tanısı için belirleyiciliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan kabul edildikleri

gün kan kültür örnekleri alınmış, enfeksiyon bulgusu veya iki veya daha fazla sistemik inflamatuvar yanıt kriterlerinin varlığında kan kültürü örneği, yara yeri kültür örneği ve endotrakeal aspirasyon kültür örneği tekrarlanmıştır. Kültür örnekleri '*sabouraud dextrose agara*' (SDA) ekim yapılarak değerlendirilmiştir.



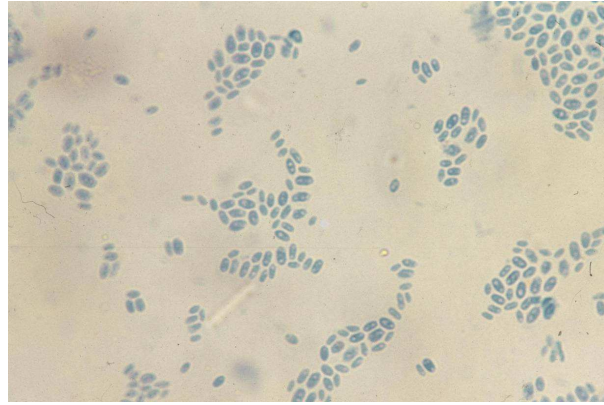
Şekil-3 Sabouraud dextrose agarda *Candida* spp. Kolonileri

Kan kültür örnekleri periferik ven ve kateterden alınarak BACTEC sistemi ile değerlendirilmiştir. BACTEC sisteminde üreme olan örneklerden SDA'ya ekim yapılmıştır. 37^ode 48 saat inkübasyon sonrası oluşan kolonilerden germ tüp oluşmasına bakılarak *C. albicans* ve *C. albicans* dışı türlerin ayrımı yapılmıştır.



Şekil-4 Direkt mikroskopik inceleme (*C. albicans*, germ tüp formu)

C. albicans dışı olduğu belirlenen suşların Cornmeal agara ekimi yapılarak 37°'de 48 saat inkübasyon sonrası direkt mikroskopik inceleme ile *C. glabrata* tanımı yapılmıştır. Diğer türler ID-32C (Biomerioux^R, France) ile tanımlanmıştır.



Şekil-5 Cornmeal agarda üreyen *C. glabrata* kolonisinden gram

boyası ile mikroskopik görüntü (X1000)

Tarama kültür örnek sonuçları değerlendirilerek kolonizasyon indeksi hesaplanmış, kolonizasyon ve enfeksiyon tanımları yapılmıştır. Asemptomatik hastada ardışık kültür örneklerinde aynı tip *Candida* spp. üremesi kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. Tek bir bölgede üreme unifokal kolonizasyon, birden

fazla bölgede üreme olması multifokal kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. Kolonizasyon indeksi, kültür pozitif bölgelerinin sayısının kültür yapılan bölge sayısının oranıyla hesaplanmış; $\geq 0,5$ oranları kolonizasyon indeksi pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.5 Klinik Tanılar

Kandidemi, yüksek ateş ve klinik bulguları mevcut olan hastalarda en az bir kan kültürü örneğinde *Candida* spp. üremesi olarak tanımlanmıştır.

Kandidüri tanısı bir hafta içinde alınan farklı idrar örneklerinde 100 koloni oluşturan birim (kob)/ml'nin üzerinde aynı kandida türünün izole edilmesi ile konulmuştur. Pyüri ve klinik bulgu varlığında idrar kültür örneklerinde üremenin olması ve bu üremenin sonda değişimini takiben devam etmesi veya başka bir enfeksiyon odağı saptanmaması ve/veya antifungal tedavi ile ateşin gerilemesi ile kandidanın etken olduğu idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulmuştur.

Yara yeri enfeksiyonu tanısı yara yerinde hiperemi ve akıntısı olan hastalarda sistemik bulguların varlığında alınan yara yeri kültür örneklerinde *Candida* spp. izole edilmesi ile konulmuştur.

3.6 İstatiksel veriler

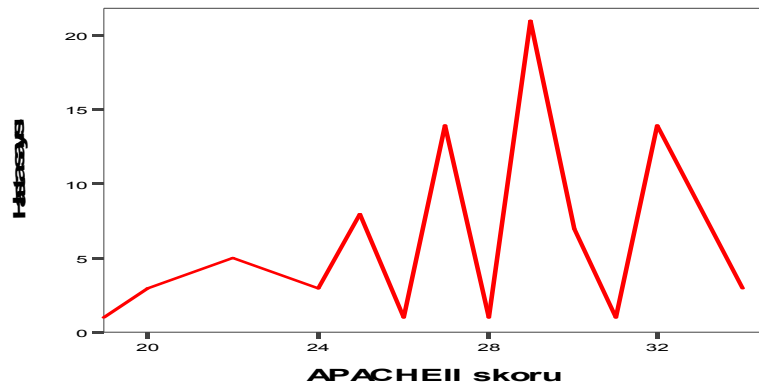
Veri girişi ve analizi SPSS.15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz olarak demografik özelliklerin analizinde tanımlayıcı istatistikler; risk faktörleri ve girişimsel işlemlerin

değerlendirilmesinde ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde 'Spearman' korelasyon testi kullanılıp, burada anlamlı bulunan verilerin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi yapılmıştır. $p<0,05$ değerler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

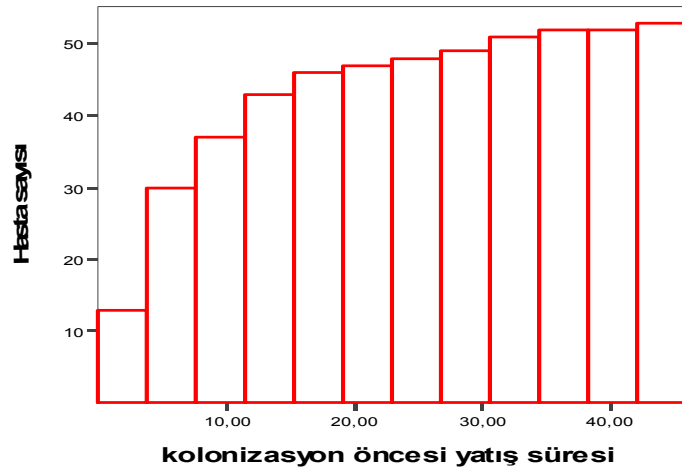
4.1 Demografik bulgular

Ocak 2006-Temmuz 2007 tarihleri arasında ARYBÜ ve NRLYBÜ'de takip edilen toplam 82 hasta değerlendirilmiştir. ARYBÜ'den 35 (%42,68), NRLYBÜ'den 47 (%57,32) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kadın/erkek oranı 38/44 olarak saptanmıştır. Ortanca yaşı 63,15 ($\pm 20,059$), ortalama yatış süresi 30,46 ($\pm 31,422$) gün, ortalama APACHE II skoru 27,96 ($\pm 3,480$) olarak bulunmuştur (Grafik-1).

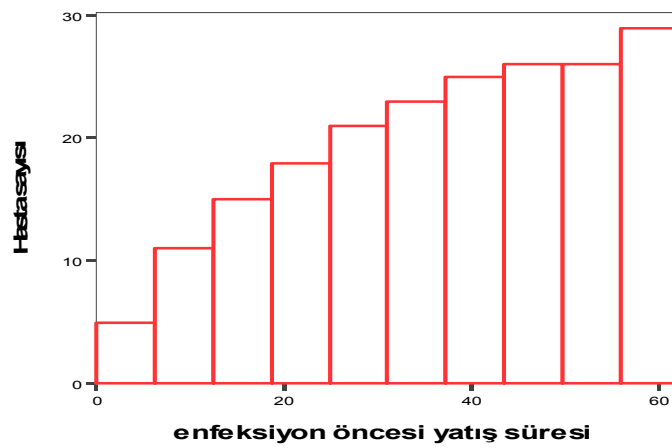


Grafik-1 APACHE II skorunun dağılımı

Enfeksiyon öncesi geçen süre ortalama $22,41 \pm 3,39$ gün, kolonizasyon öncesi geçen süre ortalama $9,90 \pm 10,162$ gün olarak tespit edilmiştir (Grafik -2, Grafik-3).



Grafik-2 Kolonizasyon öncesi geçen süre (gün) dağılımı



Grafik-3 Enfeksiyon öncesi yatış süresi (gün) dağılımı

Çalışmaya katılan 52 (%63,4) hasta santral sinir sistemi patolojisi, 10 (%12,2) hasta çoklu travma, 7 (%8,53) hasta koroner arter hastalığı, 4 (%4,87) hasta sepsis (MODS), 9 (%10,4) hasta diğer (tümör, suisid, KOAH, GIS kanaması) tanıları YBÜ’de takip edilmiştir.

Hastaların 59’unda (%71,95) öncedne antibiyotik kullanım öyküsü mevcut olup, 53 hasta 0-7 gün, 6 hasta 7-15 gün antibiyotik tedavisi almıştır. 2 hasta çalışmanın başladığı sırada halen antibiyotik tedavisi alırken, 55 hasta son 15 gün içinde, 2 hastada da son 15-30 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur.

Hastaların 46’sında son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü mevcut olup, YBÜ’ye kabul edilmeden önce 67’si pnömoni, 50’si idrar yolu enfeksiyonu, 15’i kan dolaşım enfeksiyonu, yatış sırasında 1’i sepsis tanısı almıştır. Hastaların demografik verileri Tablo-8’de gösterilmiştir.

Tablo-8 Demografik veriler (n=82)	
Hasta	Hasta sayısı (%)
Kadın	38 (46,3)
Erkek	44 (53,7)
Ortanca ±SD (min-max)	
Yaş	63,15 ±20,059 (15-95)
APACHE II skoru	27,96 ±3,480 (19-34)
Yatış süresi (gün)	30,46±31,422 (1-200)
Kandida enfeksiyonu öncesi yatış süresi	22,41±3,391 (0-62)
Kolonizasyon öncesi yatış süresi	9,90±10,16 (0-46)
Bölüm	Hasta sayısı (%)
ARYBÜ*	35 (42,68)
NRLYBÜ**	47 (57,3)
Altta yatan hastalık	Hasta sayısı (%)
Santral sinir sistemi patolojileri	52 (63,4)
Çoklu travma	10 (12,2)
Koroner arter hastalığı	7 (8,5)
Sepsis	4 (4,9)
Diğer (Tümör, suisid, KOAH, GIS kanaması)	9 (10,4)
Antibiyotik kullanımı	Hasta sayısı (%)
Yok	23 (28,04)
Var	59 (71,96)
Karbapenemler	7
Piperasilin-tazobaktam	19
Sefalosporinler	13
SAM	15
Kinolonlar	4
Gram (+) antibiyot	5

Antifungaller	1
Anaeroblara etkili antibiyotikler	1
Son 6 ay içinde hastanede yatış	Hasta sayısı (%)
Yok	36 (43,90)
Var	46 (56,10)
Daha önce geçirilmiş enfeksiyon	Hasta sayısı
Yok	8 (9,70)
Var	74 (90,30)
Pnömoni	67
İYE***	50
PKD****	8
SKDE*****	6
Kateter enfeksiyonu	1
Şant enfeksiyonu	1

*ARYBÜ: Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi

**NRLYBÜ: Nöroloji yoğun bakım ünitesi

***İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

****PKDİ: Primer kan dolaşım enfeksiyonu

*****SKDİ: Sekonder kan dolaşım enfeksiyonu

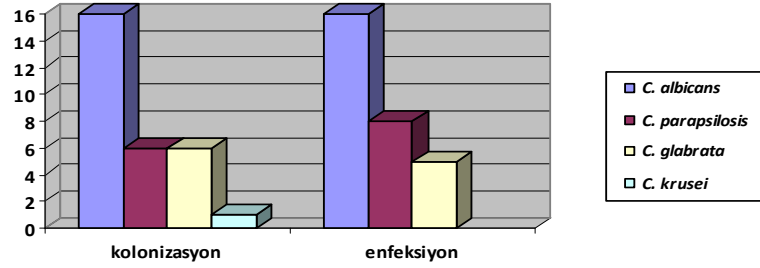
Risk faktörlerinden en sık olarak %86,6 oranında H2 reseptör antagonisti kullanımı, %76,8 oranında bilinç kaybı saptanmıştır. Diğer risk faktörleri ve YBÜ'ye yatırıldıktan sonra yapılan girişimsel işlemlerin dağılımı Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo- 9 Risk faktörleri ve girişimsel işlemlerin dağılımı (n=82)	
Risk Faktörleri	Hasta sayısı (%)
Abdominal cerrahi	1 (1,2)
Hemodiyaliz	1 (1,2)
Splenektomi	1 (1,2)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	4 (4,9)
Sistemik inflamatuvar cevap sendromu	16 (19,5)
Cerrahi operasyon	15 (18,3)
Bilinç kaybı	63 (76,8)
Diyabetes mellitus	17 (20,7)
Malignite	6 (7,3)
Steroid kullanımı	12 (14,6)
H2 reseptör antagonisti kullanımı	71 (86,6)
Böbrek yetmezliği	5 (6,1)
Total parenteral nütrisyon kullanımı	34 (41,5)
Ağızdan beslenme	48 (58,5)
Çoklu travma	1 (1,2)
Ağızda takma diş mevcudiyeti	29 (35,4)
Organ transplantasyonu	1 (1,2)
Girişimsel İşlemler	Hasta Sayısı (%)
Periferik venöz kateter	81 (98,78)
Periferik arteriyel kateter	13 (15,85)
Santral venöz kateter	40 (48,78)
İdrar sondası	80 (97,56)
Mekanik ventilasyon	67 (81,70)
Entübasyon	68 (82,92)

Elli altı hastada en az bir bölgede kolonizasyon gelişirken, 29 (29/56; %35,36) hastada $KKİ \geq 0,5$ tespit edilmiştir. $KKİ \geq 0,5$ saptanan 29 hastanın ise 27 (27/29; %93,10)'sinde kandida enfeksiyonu, 10 (10/29;34,48)'unda kandidemi tespit edilmiştir. 2 (2/82;%2,43) hastada $Kİ < 0,5$ iken kandida enfeksiyonu gelişmiştir.

4.2 Kandida etkenlerin dağılımı

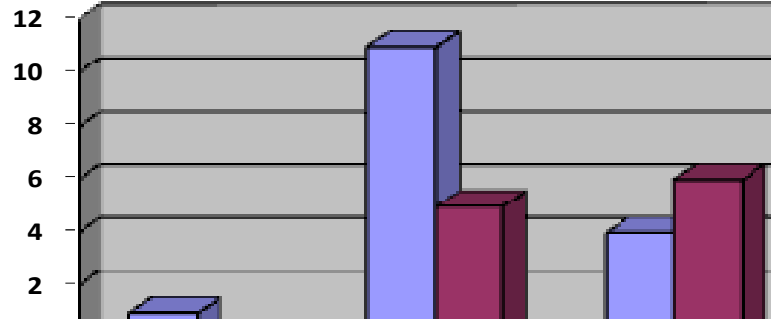
En sık enfeksiyon etkeni olan kandida türü *C. albicans*'tır (18/29; %62,06). Kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonlarında kandida türlerinin dağılımı Grafik-4'de verilmiştir.



Grafik-4 Kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonlarında kandida türlerinin dağılımı

Bir yara yeri enfeksiyonu, 13 idrar yolu enfeksiyonu, 4 kandidemide etken *C. albicans* tespit edilirken, 5 idrar yolu enfeksiyonu, 6 kandidemide etken *C.*

albicans dışı türlerdir. Enfeksiyon bölgesine göre türlerin dağılımı Grafik-5’de verilmiştir.



Grafik-5 Enfeksiyonlara göre türlerin dağılımı

C. albicans dışı türlerden; *C. glabrata* beş hastada, *C. parapsilosis* altı hastada etken olarak saptanmıştır. Bir hastada enfeksiyon etkeni *C. parapsilosis* iken kolonizasyon etkeni *C. glabrata* (ARYBÜ’de takip edilen İYE vakası), bir hastada enfeksiyon etkeni *C. parapsilosis* iken kolonizasyon etkeni *C. krusei* olarak (ARYBÜ’de takip edilen kandidemi vakası) tespit edilmiştir. Bunun dışında tüm enfeksiyon etkenleri ile kolonizasyon etkenleri aynı tür olarak tespit edilmiştir. Kolonizasyon etkenleri ile enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırılması Tablo-10’da verilmiştir.

Tablo-10 Kolonizasyon etkenleri ile enfeksiyon etkenlerinin karşılaştırılması	
Kolonizasyon Etken (n)	Enfeksiyon Etken (n)
Uyumlu olanlar	
<i>C. albicans</i> (16)	<i>C. albicans</i> (16)
<i>C. parapsilosis</i> (6)	<i>C. parapsilosis</i> (6)
<i>C. glabrata</i> (5)	<i>C. glabrata</i> (5)
Uyumsuz Olanlar	
<i>C. glabrata</i> (1)	<i>C. parapsilosis</i> (1)
<i>C. krusei</i> (1)	<i>C. parapsilosis</i> (1)

4.3 Kandida Kolonizasyon indeksi

Elli altı hastada kolonizasyon tespit edilirken, ARYBÜ’de takip edilen hastaların 18 (%51,4)’inde, NRLYBÜ’de takip edilen hastaların 11 (%23,4)’inde $KKİ \geq 0,5$ saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmada ARYBÜ’de takip ediliyor olmak $KKİ$ pozitifliği için anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,009$). $KKİ \geq 0,5$ olan hastaların %93 (27/29)’ünde kandida enfeksiyonu gelişmiştir ($p=0,000$).

Altmış beş yaş üstü olma, bilinç kaybı, böbrek yetmezliği, antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter, periferik arteriyel kateter takılması, entübasyon yapılması $KKİ$ pozitifliği için anlamlı risk faktörleri olarak tespit edilmiştir ($p < 0,005$). $KKİ$ ile demografik bulguların karşılaştırılması Tablo-11, risk faktörleri ile girişimsel işlemlerin karşılaştırılması Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-11 KKİ ile demografik bulguların karşılaştırılması (n=82)			
	KKİ		
	≥0,5 n (%)	<0,5	p
Cinsiyet			0,839
– Erkek	16 (55,2)	28 (52,8)	
– Kadın	13 (44,8)	25 (47,2)	
Bölüm			0,009
– ARYBÜ *	18 (62,1)	17 (32,1)	
– NRLYBÜ**	11 (37,9)	36 (67,9)	
Yaş			0,023
– ≥65 yaş	19 (65,5)	46(86,8)	
– <65 yaş	10 (34,5)	7(13,2)	
Enfeksiyon öncesi yatış süresi			0,000
– 0-15 gün	17 (58,7)	51 (96,2)	
– 16-30 gün	5 (17,2)	1 (1,9)	
– >30 gün	7 (24,1)	1 (1,9)	
Son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü			0,333
– Var	18 (50,9)	28 (62,1)	
– Yok	11 (49,1)	26 (37,9)	
Önceden geçirilmiş başka enfeksiyon varlığı			
– Pnömoni	25 (37,3)	42(62,7)	0,436
– İYE***	40 (56,5)	10 (43,5)	0,337
– PKDE****	2 (25)	6 (75)	0,519
– SKDE*****	1 (16,7)	5 (83,3)	0,320
– Kateter enfeksiyonu	1 (100)	0	0,174)
– Sepsis	1 (50)	1 (50)	0,661
– Şant enfeksiyonu	0	1 (100)	0,457
Antibiyotik kullanımı			0,008
– Var	26 (44,1)	33 (55,9)	
– Yok	3 (13)	20 (87)	
Kullandığı antibiyotik			
– Karbapenemler	4 (57,1)	3 (42,9)	0,208
– Kinolonlar	2 (50)	2 (50)	0,530
– Sefalosporinler	9 (69,2)	4 (30,8)	0,005
– Sulbaktam ampicilin	2 (13,3)	13(86,7)	0,048

– Piperasilin tazobaktam	6 (31,6)	13(64,6)	0,694
– Gram pozitif etkili antibiyotikler	2 (40)	3 (60)	0,823
Antibiyotik kullanımının süresi			0,005
– Antibiyotik kullanımı yok	2 (9,1)	20 (90,9)	
– 0-7 gün	23 (42,6)	31 (57,4)	
– 7-15 gün	4 (66,7)	2 (33,3)	
En son kullanılan antibiyotikten sonra geçen süre			0,028
– Antibiyotik kullanımı yok	2 (6,9)	20 (37,7)	
– 0-15 gün	25 (86,2)	31 (58,5)	
– 16-30 gün	1 (3,4)	1 (1,9)	
– Halen	1 (3,4)	1 (1,9)	

*ARYBÜ: Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi

**NRLYBÜ: Nöroloji yoğun bakım ünitesi

***İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

*****PKDE: Primer kan dolaşım enfeksiyonu

*****SKDE: Sekonder kan dolaşım enfeksiyonu

Tablo-12 Risk faktörleri ve yapılan girişimlerin KİK pozitif ve negatif ($\geq 0,5$ / $<0,5$) bulunan hastalarda karşılaştırılması * (n=82)			
	KİK $\geq 0,5$ n (%)	KİK $<0,5$ n (%)	p
Risk Faktörleri			
Abdominal cerrahi	0 (0)	1 (1,9)	0,457
Hemodiyaliz	1 (3,4)	0	0,174
Splenektomi	1 (3,4)	0	0,174
KOAH**	2 (6,9)	2 (3,8)	0,530
SIRS***	8 (27,6)	8 (15,1)	0,172
Cerrahi operasyon	7 (24,1)	8 (15,1)	0,311
Bilinç kaybı	26 (89,7)	3 (69,8)	0,042
Diyabetes mellitus	9 (31)	8 (15,1)	0,089
Malignite	2 (6,9)	4 (7,5)	0,914
Steroid kullanımı	6 (20,7)	6 (11,3)	0,251
H2 reseptör antagonisti	24 (82,8)	47 (88,7)	0,452
Böbrek yetmezliği	5 (17,2)	0	0,002
Total parenteral nütrisyon kullanımı	10 (34,5)	24 (45,3)	0,343
Ağızdan beslenme	10 (34,5)	24 (45,3)	0,343
Çoklu travma	0	1 (1,9)	0,457
Ağızda takma diş mevcudiyeti	14 (48,3)	15 (28,3)	0,070
Organ transplantasyonu	0	1 (1,9)	0,457
Girişimler			
Periferik venöz kateter	28 (96,6)	53 (100)	0,171
Periferik arteriyel kateter	10 (31,0)	6 (13,52)	0,011
Santral venöz kateter	20 (69,0)	20 (37,7)	0,007
İdrar sondası	27 (93,1)	53 (100)	0,053
Mekanik ventilasyon	27 (93,1)	41 (77,4)	0,070
Entübasyon	27 (93,1)	40 (75,5)	0,048

*sıtır yüzdesi kullanılmıştır

**KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

*** SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

Çoklu travma geçiren (%70,0) ve koroner arter hastalığı olanlarda (%75,0) KİK $\geq 0,5$ nispeten daha yüksek oranda görülmekle birlikte yatış nedenleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,111).

Antibiyotik kullanımının risk oluşturduğu tespit edilirken, sefalosporin kullananların %69,2'sinde KKI pozitifleşmiştir. Diğer antibiyotiklerle KKI pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,005$). Sulbaktam ampisilin kullanımı ile kolonizasyon gelişimini arasında 'spearman' korelasyon testi ile ters yönde zayıf, ancak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,049$). Sulbaktam ampisilin kullananların %13,3'ünde $KKI \geq 0,5$ tespit edilirken, %86,7'sinde kolonizasyon gelişmemiş veya $KKI < 0,5$ olarak bulunmuştur ($p=0,048$).

$KKI \geq 0,5$ gelişimine eşlik ettiği anlamlı bulunan hazırlayıcı faktörler arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında, yalnızca sulbaktam ampisilin kullanımı ve periferik arteriyel kateter varlığı ile anlamlı ilişki tanımlanmıştır. Sulbaktam ampisilin kullananlarda kolonizasyon gelişimi 0,29 kat azalmış (%95 CI; 0,001-0,800), periferik arteriyel kateter varlığında kolonizasyon 23,8 kat artmıştır (%95 CI; 1,130-501,087).

En sık kolonizasyon %57,31 oranında ağız bölgesinde tespit edilirken, ikinci sırada %40,24 oranında rektum bölgesinde tespit edilmiştir. Diğer bölgelerdeki kolonizasyon dağılımı Tablo-13'de verilmiştir.

Tablo-13 Kolonizasyon gelişen anatomik bölgelerin dağılımı			
	n* (%)	Kandidemi p	Kandida enfeksiyonu p
Ağız	47/82(57,31)	0,000	0,004
Rektum	33/82(40,24)	0,000	0,006
Aksilla	28/82 (34,14)	0,001	0,259
NG**	24/82 (29,26)	0,001	0,003
İdrar	10/82(12,19)	0,002	0,000

* Kolonizasyon gelişen anatomik bölge sayısı/toplam hasta sayısı

** Nazogastrik sonda

Üriner kolonizasyon gelişenlerin %90'ında son altı ay içinde hastanede yatış öyküsü, %100'ünde de antibiyotik kullanım öyküsü mevcut olup, anlamlı ilişki saptanmıştır. Üriner kolonizasyon ile risk faktörleri karşılaştırılması Tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14 Üriner kolonizasyon ile risk faktörlerinin karşılaştırılması			
Üriner kolonizasyon			
	Var n (%)	Yok n(%)	p
Cinsiyet			0,804
– Kadın	5 (50)	39 (54,2)	
– Erkek	5 (50)	33 (45,8)	
Yaş			0,440
– <65	3 (30)	14(19,4)	
– ≥65	7 (70)	58 (80,6)	
Son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü			0,017
– Var	9 (90)	36 (50)	
– Yok	1 (10)	36 (50)	
Antibiyotik kullanımı			0,035
– Var	10 (100)	49 (68,1)	
– Yok	0	23 (31,9)	
Üriner kateterizasyon			0,098
– Var	9 (90)	71(98,6)	
– Yok	1 (10)	1 (1,4)	
Böbrek yetmezliği			0,582
– Var	1 (10)	4 (5,6)	
– Yok	9(90)	68 (94,4)	
Steroid kullanımı			0,608
– Var	2 (20)	10 (13,9)	
– Yok	8 (80)	62 (86,1)	
Diyabetes mellitus			0,708
– Var	0	1 (1,4)	
– Yok	10 (100)	71 (98,6)	

4.4 Kandida enfeksiyonu

Bir hastada yara yeri enfeksiyonu, 10 hastada kandidemi, 18 hastada idrar yolu enfeksiyonu gelişmiştir. KKİ ve bölümlere göre enfeksiyonların dağılımı Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15 KKİ> 0,5 olan hastaların yoğun bakım ünitlerine göre enfeksiyon dağılımı (n=29)						
Enfeksiyon yok	Farklı tür*	Aynı tür*			Toplam*****	
		İYE**	KDİ***	YYE****		
ARYBÜ	0	2	9	7	0	18/35
NRLYBÜ	2	0	5	2	1	11/47
Toplam	2	2	14	9	1	29/82

*Kolonizasyon ile enfeksiyon etkeni farklı (1 olgu İYE, 1 olgu KDİ)

** İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

*** KDE: Kan dolaşım enfeksiyonu

****YYE: Yara yeri enfeksiyonu

***** KI>0,5 olan hastaların o bölümdeki toplam hasta sayısına oranı

APACHE II skoru ($p=0,347$) ve cinsiyet ($p=0,839$) ile kandida enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı birliktelik saptanmamıştır. ≥ 65 yaş, antibiyotik kullanımı varlığı ve süresi, sefalosporin kullanımı, takip edildiği kliniğin istatistiksel olarak anlamlı risk oluşturduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Demografik bulgularla kandida enfeksiyonunun karşılaştırılması Tablo-16’da verilmiştir.

Tablo 16 Kandida enfeksiyonu ile demografik bulguların karşılaştırılması (n=82)			
	Kandida Enfeksiyonu		
	Var (n,%)	Yok (n,%)	p
Cinsiyet			0,839
– Erkek	15 (%51,7)	29 (%54,7)	
– Kadın	13 (%48,3)	24 (%45,3)	
Bölüm			0,000
– ARYBÜ *	20 (%69,0)	15 (%28,3)	
– NRLYBÜ**	9 (%31,0)	38 (%71,7)	
Yaş			0,023
– <65 yaş	19 (%65,5)	16(%30,8)	
– ≥65 yaş	10 (%34,5)	37(%69,2)	
Hastanede yatış süresi			0,006
– 0-10 gün	0	6 (%11,3)	
– 11-20 gün	2 (%6,9)	15 (%28,3)	
– ≥21 gün	27 (%93,1)	32 (% 60,4)	
Enfeksiyon öncesi yatış süresi			0,000
– 0-15 gün	15 (%51,7)	53 (%100)	
– 16-30 gün	6 (%21,7)	0	
– >30 gün	8 (%27,6)	0	
Son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü			0,333
– Var	20 (%69,0)	25 (%47,2)	
– Yok	9 (%31,0)	28 (%52,8)	
Başka enfeksiyon varlığı			
– Pnömoni	26 (%89,7)	41(%77,4)	0,168
– İYE***	12 (%41,4)	11 (%20,8)	0,047
– PKDE****	2 (%25)	6 (%75)	0,519
– SKDE*****	2 (%6,9)	4 (%7,5)	0,914
– Kateter enfeksiyonu	1 (%100)	0	0,174
– Sepsis	1 (%50)	1 (%50)	0,661
– Şant enfeksiyonu	0	1 (%100)	0,457
Antibiyotik kullanımı			0,008
– Var	26 (%44,1)	33 (%55,9)	
– Yok	3 (%13)	20 (%87)	

Kullandığı antibiyotik			
– Karbapenemler	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0,208
– Kinolonlar	1 (%3,4)	3 (%5,7)	0,657
– Sefalosporinler	8 (%27,6)	5 (%9,4)	0,031
– Sulbaktam ampisilin	3 (%10,3)	12 (%86,7)	0,048
– Piperasilin tazobaktam	6 (%31,6)	13 (%64,6)	0,694
– Gram pozitif etkili antibiyotikler	2 (%40)	3 (%60)	0,823
En son kullanılan antibiyotikten sonra geçen süre			0,028
– Antibiyotik kullanımı yok	2 (%6,9)	20 (%37,7)	
– 0-15 gün	25 (%89,7)	31 (%56,6)	
– 16-30 gün	0	2 (%3,8)	
– Halen	1 (%3,4)	1 (%1,9)	

*ARYBÜ: Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi

**NRLYBÜ: Nöroloji yoğun bakım ünitesi

***İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

*****PKDİ: Primer kan dolaşım enfeksiyonu

*****SKDİ: Sekonder kan dolaşım enfeksiyonu

Hastanede yatış süresi arttıkça kandida enfeksiyon gelişme riski de artmıştır. YBÜ'ye ≥ 16 gün yatma, <16 güne göre kandida enfeksiyon riskini 2,5 kat artırmıştır ($p=0,000$, OR 2,5411; %95 CI 0,45-0,373). Önceden geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu diğer enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında kandida enfeksiyonu gelişme riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($p=0,047$).

Kandida enfeksiyonu gelişenlerin; %89,7'sinde 0-15 gün içinde ($p=0,012$, OR 2,265; %95 CI 0,039-0,602) antibiyotik kullanımı mevcut olup anlamlı ilişki saptanmıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastaların %80'inde (4/5) kandida enfeksiyonu gelişmiş olup diğer risk faktörleri ile karşılaştırıldığında kandida enfeksiyonu gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir ($p=0,031$). Diğer risk faktörleri ile kandida enfeksiyonunun karşılaştırılması Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17 Kandida enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda risk faktörleri ve yapılan girişimlerin karşılaştırılması* (n=82)			
Risk Faktörleri	KE var n (%)	KE yok n (%)	p
Abdominal cerrahi	0	1 (%1,9)	0,457
Hemodiyaliz	0	1 (%1,9)	0,457
Splenektomi	1 (%3,4)	0	0,174
KOAH**	2 (%6,9)	2 (%3,8)	0,530
SIRS***	8 (%27,6)	8 (%15,1)	0,172
Cerrahi operasyon	7 (%24,1)	8 (%15,1)	0,311
Bilinç kaybı	25 (%86,2)	38 (%71,4)	0,137
Diyabetes mellitus	8 (%27,6)	9 (%17,0)	0,257
Malignite	2 (%6,9)	4 (%7,5)	0,914
Steroid kullanımı	6 (%20,7)	6 (%11,3)	0,251
Debilite	1 (%3,4)	2 (%3,8)	0,940
H2 reseptör antagonisti kullanımı	26 (%89,7)	45 (%84,9)	0,546
Böbrek yetmezliği	4 (%13,8)	1 (%1,9)	0,031
Total parenteral nütrasyon kullanımı	11 (%37,9)	23 (%43,4)	0,631
Ağızdan beslenme	18 (%62,1)	30 (%56,6)	0,631
Çoklu travma	0	1 (%1,9)	0,457
Ağızda takma diş mevcudiyeti	13 (%44,8)	16 (%30,2)	0,183
Organ transplantasyonu	0	1 (%1,9)	0,457
Girişimler	KE var n (%)	KE yok n (%)	p
Periferik venöz kateter	28 (%96,6)	53 (%100)	0,171
Periferik arteriyel kateter	10 (%34,5)	6 (%11,1)	0,011
Sentral venöz kateter	19 (%65,5)	21 (%39,6)	0,025
İdrar sondası	27 (%93,1)	53 (%100)	0,053
Mekanik ventilasyon	27 (%93,1)	41 (%77,4)	0,070
Entübasyon	27 (%93,1)	40 (%75,5)	0,048

*sırtı yüzdesi kullanılmıştır

**KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

*** SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

Kandida enfeksiyonu gelişenlerin %96,6'sında (28/29) ağız bölgesinde, %58,6'sında (17/29) aksilla bölgesinde, %75,9'unda (22/29) rektum bölgesinde, %51,7'sinde (15/29) nazogastrik sondasında kolonizasyon tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Kolonizasyon bölgeleri ile enfeksiyonların karşılaştırılması Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo-18 Kolonizasyon gelişen anatomik bölgeler ile enfeksiyon türlerinin karşılaştırılması						
Anatomik bölge n (%)	EY*	YYE**	İYE***	KDE****	Kandidemi PPD***** (%)	KE PPD (%)
Ağız	20 (42,5)	1 (2,12)	16 (47,05)	11 (21,27)	21,2	59,57
Aksilla	12 (42,85)	1 (3,5)	10 (35,71)	5 (17,85)	17,85	60,71
Rektum	12 (36,36)	1(3,03)	12(36,36)	8 (24,24)	24,24	66,66
NG	9 (37,5)	0	8 (33,3)	7 (29,2)	29,16	62,5
İdrar	2 (20,0)	1 (10)	1 (10)	6 (60)	60	80

*EY: Enfeksiyon yok

**YYE: Yara yeri enfeksiyonu

***İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

****KDE: Kan dolaşım enfeksiyonu

*****PPD: Pozitif prediktif değer

KKİ $\geq 0,5$ olan 29 hastanın 27'sinde kandida enfeksiyonu gelişirken, kandida enfeksiyonu gelişen 2 hastada KKİ $< 0,5$ olarak tespit edilmiştir. KKİ ile kandida enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir ($p=0,000$). KKİ ve kandida enfeksiyon dağılımı Tablo-19'da verilmiştir. KKİ $\geq 0,5$ olmasının pozitif prediktif değeri (PPD) %93,10, negatif prediktif değeri (NPD) %96,22 olarak tespit edilmiştir. Enfeksiyon bölgesine göre PPD ve NPD değerleri Tablo-19'da gösterilmiştir. Kandida enfeksiyonuna eşlik ettiği saptanan faktörler arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında, yalnızca KKİ bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. KKİ $\geq 0,5$ olan hastalarda kandida enfeksiyonu gelişimi KKİ $< 0,5$ olanlara göre 701,553 kat (%95 CI; 28,310-17385,22) fazla bulunmuştur.

Tablo-19 KKI göre kandida enfeksiyonların dağılımı						
	KKI		PPD* (%)	NPD** (%)	D*** (%)	S**** (%)
	>0,5 n (%)	<0,5 n (%)				
YYE *****	1 (3,4)	0				
İYE*****	16 (51,7)	2 (5,7)	51,72	94,33	83,3	78,12
Kandidemi	10 (37,9)	0	52,63	100	100	74,64
Toplam	29(100)	53(100)	93,10	96,22	93,10	96,22

*PPD: Pozitif prediktif değer

**NPD: Negatif prediktif değer

***D: Duyarlılık

****S: Seçicilik

*****YYE: Yara yeri enfeksiyonu

*****İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

4.5 Mortalite

Kandida enfeksiyonu gelişen hastalarda kaba mortalite oranı %33,3 (20/60) olarak tespit edilip anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,897$). $KKI \geq 0,5$ tespit edilen hastaların 21'i kaybedilmiştir. 65 yaşın üstündeki hastalarda mortalite oranlarında anlamlı artış tespit edilmiştir ($p=0,006$). Mekanik ventilasyon yapılan hastaların %83,8'i ($p=0,000$), entübasyon yapılan hastaların %83,6'sı kaybedilmiştir. APACHE II skoru dahil olmak üzere araştırılan diğer faktörlerin hiç birisinin anlamlı risk oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo-20).

Tablo-20 Kandida enfeksiyonu, KKI ve diğer risk faktörleri ile mortalite ilişkisinin araştırılması			
	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Kandida enfeksiyonu			0,897
– Var	7(31,8)	20 (33,3)	
– Yok	15(68,2)	40 (66,7)	
Kolonizasyon indeksi			0,909
– <0,5	14 (63,6)	38 (67)	
– ≥0,5	8 (36,4)	21 (35)	
APACHE II			0,086
– ≤25	8(36,4)	11 (18,3)	
– >25	14(63,6)	49 (81,7)	
Yaş			0,006
– <65	9 (40,9)	8 (13,3)	
– ≥65	13 (59,1)	52 (86,7)	
Mekanik ventilasyon			0,000
– Var	11 (50)	57 (95)	
– Yok	11 (50)	3 (5)	
Entübasyon			0,000
– Var	11 (50)	56 (93,3)	
– Yok	11 (50)	3 (5)	

5.TARTIŞMA

Kandida enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesinin yüksek olması, hastanede kalış süresinin artması, yüksek maliyetlere neden olması nedeni ile önemi giderek artmaktadır (53,117,118). Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada YBÜ’de görülen *Candida* spp. ile kolonizasyonun %60-70'lere kadar yükseldiği, buna paralel şekilde enfeksiyon oranının giderek arttığı gösterilmiştir (48,118). YBÜ’de gelişen enfeksiyonların %11'ine kandida türleri neden olmaktadır (35). Bu artışın başlıca nedenleri YBÜ hastalarında yeni tedavi seçeneklerinin ve invazif işlemlerin artması, altta yatan hastalıklar, yaşam süresinin uzamasıdır.

Kandida enfeksiyonlarında ideal tanı testinin olmaması, klinik semptomların belirsiz olmasından dolayı tanı konulması güçtür. Kan kültür örneklerinde pozitiflik saptanması tanıda altın standart olmakla birlikte sensitivitesi ancak %50'dir (38,53,61,89). Yoğun bakım hastalarında invazif doku biyopsisi çoğunlukla problemli olup, radyolojik bulgular da geç ortaya çıkmaktadır (37). Diğer serolojik testler ile ilgili YBÜ’de yeterli çalışma yoktur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KKI’nin enfeksiyonun belirlenmesinde önemli belirteçlerden olduğu gösterilmiştir. Pittet ve ark’nın (66) cerrahi YBÜ’de yaptığı çalışmada da KKI’nin invazif kandidiyaz gelişecek hastalarda erken tanı konulmasında belirleyici olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Erken tanı yöntemleri ile beraber erken sistemik antifungal tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Ancak bu konu tartışmalıdır. Bazı otorler $KKI \geq 0,5$ olan hastalarda

sistemik tedavi önerirken (118), diğerleri direnç gelişebileceği için önermemektedir (119-123).

YBÜ'de takip edilen hastalarda kandida enfeksiyonu varlığı mortalite ve morbidite ile yakın ilişkili olduğundan risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekirse tedavisinin bu doğrultuda planlanması önemlidir. Peres- Bota ve ark.'nın (35) YBÜ'de yaptığı çalışmada önceden antibiyotik kullanımı ($p=0,03$), mekanik ventilasyon ($p=0,03$), morbiditenin derecesi ($p=0,01$), YBÜ'de yatış süresi ($p=0,03$), kullanılan medikal alet sayısı ($p=0,04$) risk faktörü olarak tespit edilmiştir. YBÜ'de *C. albicans* dışı türler için risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise antifungal tedavi, gastrointestinal sistem cerrahisi, ileri yaş, ilaç bağımlılığı bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (62). Benzer şekilde YBÜ'de yatan hastalarda vasküler kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, böbrek yetmezliği, TPN alma, uzun süre YBÜ'de kalma ve mukozal kolonizasyonun mevcudiyeti invazif kandidiyaz riskini 1,7'den 18'e çıkardığı gösterilmiştir (124). Yaptığımız bu çalışmada kolonizasyon gelişimi için risk faktörleri ARYBÜ'de takip edilmek, hastanede yatış ve antibiyotik kullanım öyküsünün olması, ≥ 65 yaş, bilinç kaybı, böbrek yetmezliği, periferik arteriyel kateter, santral venöz kateter mevcudiyeti ($p<0,05$) olarak bulunurken, kandida enfeksiyonu için ise risk faktörleri olarak ARYBÜ'de takip edilmek, ≥ 16 gün hastanede yatış, ≥ 65 yaş, önceden geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu mevcudiyeti, son 15 gün içinde 0-7 gün antibiyotik kullanımı, bilinç kaybı, böbrek yetmezliği, santral venöz kateter varlığı, entübasyon, $KKİ \geq 0,05$ ($p<0,05$) bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesi açısından yaşlı grup daha riskli bulunmuştur (49,55). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak ileri yaşta kandida kolonizasyonu ($p=0,023$) ve kandida enfeksiyonu ($p=0,023$) daha sık tespit edilmiştir.

APACHE II skoru altta yatan hastalığın ağırlık derecesini gösteren bir parametredir. Literatürlerde APACHE II skorunun nozokomiyal enfeksiyonlar, kandidemiler veya kan dolaşım enfeksiyonları açısından riskli hastaların belirlenmesinde yardımcı olabileceği gösterilmiştir (102,114). Nolla-Sals ve ark.'nın yaptığı çalışmada kandidemi tanısı konulduğu sırada APACHE II skoru ≤ 20 olan hastalarda sağkalım %56 iken ≥ 21 olan hastalarda sağkalımı %29 olarak tespit edilmiştir ($p=0,004$) (6). Takip ettiğimiz hastalarda APACHE II skoru ortalama 27,96 olarak tespit edilmiş olup en düşük değer 19 olarak bulunmuştur. Bu durumun bölüme hasta kabul kriterleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların tümünde YBÜ'ye kabulde APACHE II skorlarının yüksek olması nedeni ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişen ve gelişmeyenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca hasta sayısının az olması da bu sonuçta etkili olabilir. Pittet ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda APACHE II skoru 20'nin üzerinde, *Candida* spp. enfeksiyonlarında ise daha yüksek değerlerde tespit edilmiş ve enfeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (66). Benzer şekilde başka bir çalışmada yüksek APACHE II değerlerinin kandida enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (102).

Kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı olup çoğunlukla kandida enfeksiyonu açısından daha fazla riskli grup olan travma veya cerrahi YBÜ hastalarında yapılmıştır. Cerrahi girişim ve çoklu travma sırasında gastrointestinal sistemde translokasyonda artış veya cilt ve mukozalardaki hasar nedeniyle kandida kolonizasyonun ve kandida enfeksiyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir (53,117). Nöroloji ve ARYBÜ YBÜ’de gerçekleştirilen çalışmamızda cerrahi işlem yapılan ve travmalı hastaların sayısının az olması nedeni ile bunlar anlamlı bir parametre olarak bulunmamıştır. Ayrıca enfeksiyon gelişen hastalarda yatış tanıları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Cerrahi ve medikal YBÜ’lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada kandida kolonizasyonunun her iki YBÜ’de de risk faktörü oluşturmakla beraber medikal YBÜ’de daha fazla risk teşkil ettiği gösterilmiştir (125). Çalışmamızda ARYBÜ ve NRLYBÜ arasında kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişmesi açısından fark tespit edilmiştir. ARYBÜ’de kolonizasyon ($p=0,009$) ve kandida enfeksiyon ($p=0,000$) gelişme oranları daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedenleri, ARYBÜ’nün daha büyük olması, hasta başına düşen hemşire sayısının az olması veya enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasında eksiklik veya hataların olması ile ilgili olabilir.

Kolonizasyon ve kandida enfeksiyonu gelişmesi için risk faktörlerinden biri daha önce hastanede yatış öyküsünün olmasıdır. YBÜ’ne kabul edilmeden önce hastanede yatış süresi azaldıkça ($2,9\pm 7,1$ gün) kolonizasyon gelişmesinin de azaldığı gösterilmiştir (48). Hastanede yatış süresi arttıkça kolonizasyon artmakta

bununla birlikte enfeksiyon oranları da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada YBÜ'de yatış süresi arttıkça kandida enfeksiyonu gelişme olasılığının bakteriyel enfeksiyon gelişmesine göre daha fazla arttığı tespit edilmiştir ($p=0,02$) (35). Bu bulgular bizim verilerimizi desteklemektedir. Çalışmamızda da 0-15 gün arasında kolonizasyon artmakta ($p=0,000$), 16 günden daha uzun süren yatışlarda ise kandida enfeksiyon riski artmaktadır ($p=0,000$). Sadece kandida kolonizasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Olachea ve ark.'nın (40) YBÜ'de yaptığı çalışmada orofarenks, solunum yolu salgısı örneği, mide ve idrarda *Candida* spp. kolonizasyonu gelişen hastalarda YBÜ'de yatış süreleri 6,2 gün uzarken, hastanede yatış süreleri ise 8,6 gün daha uzun saptanmıştır. Kolonizasyon gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı şekilde başka bir çalışmada solunum sisteminde kolonizasyon gelişmesi daha uzun süre mekanik ventilasyona bağlı kalmalarına ve YBÜ'de daha uzun süre yatışa ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır (124).

Hastanede yatış ile birlikte nozokomiyal bakteriyel enfeksiyon gelişme riski ve antibiyotik kullanım riski de artmaktadır. Bu da kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesine yol açmaktadır. Hedderwick ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada da kolonizasyon gelişmesi için tek risk faktörü bir ay içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon bulunmuştur ($p=0,002$). Yine yapılan başka bir çalışmada önceden geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonunun kandida enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğu bulunmuştur (126). Peres-Bota ve ark. (35) ise kandida

enfeksiyonunun diğer dirençli bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon varlığı kandida kolonizasyonu ($p>0,05$) ve kandida enfeksiyonu ($p>0,05$) gelişmesi açısından risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Ancak geçirilmiş enfeksiyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde önceden geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu kandida enfeksiyonu gelişmesi açısından riskli olarak bulunmuştur ($p=0,047$).

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (6,113,127,128,129). Antibiyotik kullanımına bağlı olarak normal flora değişmekte, kutanöz ve mukokutanöz bariyerlerde, gastrointestinal sistemde kandidalarda aşırı çoğalma görülmektedir (43,114). Kolonizasyon sonrası translokasyon enfeksiyon ile sonuçlanmaktadır (114). Charles ve ark'nın (113) yaptığı çalışmada uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile birlikte kolonizasyon oranlarının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir ($p\leq 0,001$). Üçten fazla sayıda antibiyotik alanlarda kandidemi riski hiç antibiyotik almayan veya en fazla iki antibiyotik alanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (128,129). Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımı ile birlikte kandida kolonizasyonu ($p=0,008$) ve kandida enfeksiyonu ($p=0,008$) gelişiminin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda önceden kullanılan antibiyotikler ayrı olarak değerlendirildiğinde, sefalosporin kullanımının kandida kolonizasyonu ve kandida enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Geniş spektrumlu

antibiyotikler olan sefalosporin kullanımının çok olması ve normal floranın daha fazla değişmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Blumberg ve ark.'nın (54) pediatri YBÜ'de yaptıkları çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının gastrointestinal sistemde kandida kolonizasyonu için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sulbaktam-ampisilin kullanımı ile kandida kolonizasyonu gelişimi arasında ters ilişki bulunmuştur. Sulbaktam-ampisilin tedavisinin kullanılan diğer ajanlara göre daha dar spektrumlu olması ve normal florayı çok fazla değiştirmemesi, bu tedaviyi alan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının az olması gibi nedenlerden dolayı kolonizasyon gelişmesi için koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda bununla ilgili veri bulunmamakla birlikte daha fazla araştırılması gereken konulardandır. Daha önce yapılan çalışmalarda vankomisin, imipenem ve anaerobik etkili antibiyotiklerin kullanımının kandida enfeksiyonu gelişimi açısından anlamlı bulunduğu saptanırken (54,113), bizim çalışmamızda muhtemelen bu antibiyotikleri kullanan hasta sayısı az olduğu için anlamlı olarak tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bir çalışmada antifungal tedavi kullanımı ile kolonizasyon gelişmesi arasında ters anlamlı ilişki tespit edilirken ($p\leq 0,05$), dirençli *C. albicans* dışı türlerde artış olduğu gösterilmiştir (113). Çalışma grubumuzda sadece bir hasta antifungal tedavi aldığı için anlamlı birliktelik saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kullanılan antibiyotik tedavisinin son kullanımından sonra geçen süre ve antibiyotik kullanım süresi de kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimi açısından

önemlidir (113,114). Bizim çalışmamızda son onbeş gündür, en az bir hafta süre ile antibiyotik kullanımı ile kandida kolonizasyonu ve enfeksiyon gelişiminin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının süresinin uzaması fungal kolonizasyonu artıran en önemli faktörlerden biri olarak görünmektedir. Bu sonuçlar da kısıtlı antibiyotik kullanımının enfeksiyon gelişiminin önlenmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Gastrik asidite, peristaltizm, endojen flora gastrointestinal sistemde kolonizasyona karşı bariyer görevi görmektedir (128). H2 reseptör blokörü veya antiasit kullanımı normal floranın bozulmasına ve kolonizasyon gelişmesine neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak da *Candida* spp. enfeksiyonu gelişimi tetiklenmektedir (128,129). Çalışmamızda YBÜ'ne yatırılan hastaların neredeyse tümüne stres ülser profilaksi verildiği için kolonizasyon gelişen grup ile gelişmeyen grup arasındaki fark değerlendirememiştir.

YBÜ'de nutrisyon desteği ihtiyacı olan ve oral veya enteral beslenmenin verilemediği durumlarda parenteral beslenme kullanılmaktadır. Parenteral nutrisyon sıvılarının içeriği mikroorganizmaların üremeleri için uygun bir ortamdır. Mantarların üremeleri için amino asitler ve dekstroz, bakteri ve mantarların üremeleri için yağ asitleri içermektedir. Farklı çalışmalarda parenteral nutrisyon kullanımı ile kandida enfeksiyonu ve kolonizasyon gelişmesi arasında önemli ilişki olduğu bulunmuştur (35,129). Ancak çalışmamızda literatür bilgilerinden farklı olarak TPN kullanımı kolonizasyon ve kandida enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni TPN alan

hastaların sayısının fazla olmaması, NRL YBÜ’de hastaların erken dönemde enteral beslenmeye geçmesi olabileceği düşünülmüştür.

Candida spp. mekanik ventilasyon uygulanan hastaların solunum örneklerinden sıklıkla izole edilmektedir. Bunun nedeni entübasyon sırasında orofarengeal veya gastrik bölgede kolonize olan kandidaların aspirasyonu veya hematogen yol ile başka odaktan akciğere yayılarak kolonizasyonudur (130). Trakeal entübasyon, kutanöz ve mukokutanöz bariyer bozulması nedeniyle *Candida* spp. için giriş kapısı oluşturmaktadır (128). Fagon ve ark. nın (131) YBÜ’de yaptıkları çalışmada 205 hastada *C. albicans* ile kolonizasyon tespit edilmiş, ancak alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmemiştir. Solunum yollarında kolonizasyonun tek başına önemi olmamakla beraber KKI’nin hesaplanmasında diğer anatomik bölgelerdeki üremelerle beraber değerlendirilmesi açısından önemli bir parametredir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışma grubumuzda kandida kolonizasyonu ($p=0,048$) ve enfeksiyonu ($p=0,048$) gelişmesi ile entübasyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

YBÜ’de takip edilen hastalarda santral kateter varlığı da kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonu için önemli risk faktörleridir. Kateter takılırken kontaminasyon olması, uzun süre kateteri mevcut olan hastalarda biyofilm oluşması, kolonizasyon ve sonrasında enfeksiyon için giriş odağı olması açısından önemlidir (128). Chow ve ark. ları (132) , Holley ve ark. (60) santral venöz kateterin *Candida albicans* dışı türlere bağlı kandidemiler için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Pediatri YBÜ’de yapılan bir çalışmada santral venöz

kateterin kandida kolonizasyon gelişmesinde tek bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir ($p=0,033$, OR 4,1; %95 CI 1,07-17,1) (128). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da santral venöz kateter ve periferik arteriyel kateter ile kandida enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilirken, periferik arteriyel kateter varlığı kolonizasyon gelişmesi için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p=0,041$, OR 23,8 ; %95 CI 1,130-501,087).

Kandida kolonizasyonunun en sık görüldüğü yerlerden biri de üriner sistemdir. YBÜ’de üriner kolonizasyon çoğunlukla endojen kaynaklı olmasına rağmen sağlık personelinden çapraz enfeksiyonlar da gösterilmiştir (133). Üriner kateterizasyon, diyabetes mellitus, hastanede uzun süre yatış, kadın cinsiyet, ileri yaş, immüsupresif tedavi ile birlikte kolonizasyon oranları da artmaktadır (134). Önceki çalışmalarda üriner kandida kolonizasyonu gelişen hastaların büyük çoğunluğunda üriner kateter olduğu gösterilmiştir (134). Yapılan bir çalışmada üriner kateteri mevcut olan hastalarda 2 günden sonra kandida kolonizasyon oranlarının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir ($p=0,006$) (113). Çalışmamızda YBÜ’ye kabulde tüm hastalara üriner kateter takıldığı için kateterin kolonizasyon üzerine etkisi değerlendirilememiştir ($p=0,053$). Bulgularımız kateter varlığı, kadın cinsiyet ve diyabetes mellitus mevcudiyeti ile kolonizasyon arasındaki ilişkiyi desteklemese de ($p>0,05$), antibiyotik kullanımı ($p=0,035$) ve son altı ay içinde hastanede yatış öyküsünün olması ($p=0,017$) ile üriner kolonizasyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Üriner kolonizasyon her zaman enfeksiyonu göstermese de invazif kandidiyaz gelişmesi açısından yakın takip gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda kandidüri saptanan hastaların %46-78'inin kandidemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (61,91). Yaptığımız çalışmada da diğer bölgelerde kolonizasyonun olması kandidemi açısından anlamlı bulunmazken, üriner kolonizasyonu kandidemi için PPD %80 olarak bulunmuştur. Üriner kolonizasyon gelişen hastalarda invazif kandidiyaz açısından dikkatli olunması gerektiği söylenebilir.

Bir çok çalışmada kolonizasyon ve invazif kandidiyaz gelişmesi için hastanede yatış süresinin uzaması en önemli risk faktörü olarak bulunduğu bildirilmektedir (48,49,66). Kandida enfeksiyonu gelişmesi için geçen süre ortalama 7-21 gün olarak tespit edilmiştir (49). Pittet ve ark.'nın (66) yaptığı çalışmada enfeksiyon gelişmesi için geçen süre ortalama 28 ± 14 gün olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda enfeksiyon gelişimi için geçen süre 22,41 gün olarak bulunmuştur. Kolonizasyon gelişmesi için geçen süre ise daha kısa olup ortalama 9,96 gün olarak tespit edilmiştir. Hedderwick ve ark.(48) YBÜ'ye kabul edildikten sonra kolonizasyon gelişmesi için geçen süreyi $6 \pm 1,6$ gün olarak tespit etmişlerdir. Bu süreler de direkt olarak göstermese de kolonizasyonun enfeksiyona öncülük ettiğini düşündürmektedir.

Fungal enfeksiyonlar arasında en sık izole edilen etken *C. albicans*'tır (71,63,77-81). NNIS verilerine göre YBÜ'deki kandidemi olgularında en sık etken *C. albicans* (%40-59) olarak tespit edilmiştir (64). Cerrahi YBÜ'de azol kullanımındaki artışa bağlı olarak *C. glabrata* enfeksiyonlarında %15-20 oranında artma olmuştur (37). Bölgeden bölgeye fungal enfeksiyon etkenleri değişmekle

birlikte Türkiye’de yapılan çalışmalarda en sık *C. albicans* (%37-60) saptanmıştır (63,78-80). Ancak GÜTF’de 2008 yılında YBÜ’de gelişen enfeksiyonların %9,27’sinden *C. albicans*, %10,24’nden *C.albicans* dışı türler izole edilmiştir (Gazi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Sonuçları Kitapçığı 2008). Diğer çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da en sık tespit edilen fungal etken *C. albicans*'tır (71,63,77-81). Bu sonucun, çalışmanın gerçekleştirildiği iki YBÜ’de cerrahi olguların az sayıda yer alması ve profilaktik antifungal tedavi kullanımının uygulanmaması ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda mortalite oranları %20-40’dır (37,55,57,94,95). Bizim çalışmamızda kaba mortalite oranı % 33,3 tespit edilmiş olup, literatür bilgilerine göre daha düşüktür. Ancak bu çalışmada hasta sayısının yeterli olmaması, YBÜ’de takip edilen hastaların altta yatan ağır hastalıkların (hastalıkların son dönemi olması, çoklu organ yetmezliğinin bulunması, eşlik eden dirençli bakteriyel enfeksiyon varlığı vb.) mevcudiyeti gibi nedenlerle kandida enfeksiyonları ile mortalite arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendirmek uygun olmayabilir. Nitekim yapılan istatistiksel incelemede kandida enfeksiyonu ve kolonizasyon ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Yaş arttıkça, entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulaması ile mortalite oranlarının arttığı görülmüştür ($p<0,05$).

İmmün sistemin bozulduğu durumlarda normal flora elemanı olan kandidaların sayısında artış olmaktadır. Kandidaların sayısındaki aşırı artış sonucu kolonizasyon gelişmektedir. YBÜ’de yapılan çalışmalarda kandida

kolonizasyonu %26,7-56 (48,135,136) arasında bulunurken çalışmamızda %68,29 (56/82) oranında kolonizasyon gelişmiş, kolonizasyon gelişenlerin %51,78'sinde (29/56) KKİ 0,5'in üzerinde tespit edilmiştir. *Candida* spp. steril olmayan anatomik bölgelerde, sıklıkla ağız, deri, bağırsak ve genital bölgede kolonize olmaktadır (117). Cerrahi YBÜ'de takip edilen hastalarda %63 oranında orofarenks, %25 oranında idrar, %11 oranında bağırsaklarda kolonizasyon tespit edilmiştir (136). Öhman-Agvald ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada da, YBÜ'ye yatışın 7. gününde en fazla ağız ve rektumda kolonizasyon bulunmuştur. Hedderwick ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada da en sık kolonizasyon %68 oranında ağız ve rektum bölgesinde görülmüştür. Yine aynı çalışmada %80 oranında tek odakta kolonizasyon tespit edilirken, %18 oranında iki bölgede ve %10 oranında ikiden fazla bölgede kolonizasyon tespit edilmiştir. Singhi ve ark.'nın pediatri YBÜ'de yaptıkları çalışmada da orofarenks (%53) ve rektumda (%43,1) kolonizasyon diğer bölgelere göre daha fazla tespit edilmiş, kandidemi gelişmesi ile kolonize olan bölgenin sayısı anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (128). Literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda benzer bulgular tespit edilmiştir. En sık kolonizasyon ağız bölgesinde görülürken, ikinci en sık bölge rektumdur. 36 hastada multifokal kolonizasyon tespit edilirken, 20 hastada tek bölgede kolonizasyon tespit edilmiştir. YBÜ'de yeterli çalışma olmamakla beraber, kolonize olan anatomik bölgede invazif kandidiyaz gelişmesi arasındaki ilişki bir çalışmada gösterilmiştir (137). Bir çalışmada idrar, trakea ve rektum/ostomi bölgelerinde kandida kolonizasyonu invazif kandidiyaz gelişimine yol açarken, orafarengial ve mide kolonizasyonunu ile kandidiyaz gelişmesi

arasında ilişki saptanmamıştır. Rektum, üriner sistem veya solunum sisteminde kolonizasyon olmayan hastalarda invazif kandidiyaz gelişmeyeceği gösterilmiştir (137). Yapılan bir çalışmada ise solunum sisteminde kolonizasyonun hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da ağız, rektum, aksilla, NG ve idrarda kolonizasyon olması ile kandida enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,05$), %80 ile en yüksek PPD değeri idrar kolonizasyonu için tespit edilmiştir.

YBÜ’de takip edilen hastalarda oldukça yüksek oranlarda kolonizasyon gelişmekte ancak bunların bir kısmında sistemik kandida enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Kolonizasyon ile enfeksiyonun ayrımının iyi yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte kandida kolonizasyonunun enfeksiyonun belirlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabileceği unutulmamalıdır. Kandida kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çok çalışmada kandidemi gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (114,127,128,139). İlk kez Pittet ve ark. (66) tarafından tanımlanan KKI’nin cerrahi YBÜ’de invazif kandidiyaz gelişimi için önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. PPD değeri (%66-100) olarak saptanmıştır. Öhman-Agvald ve ark.’nın (95) da cerrahi YBÜ’de yaptığı çalışmada kolonizasyon indeksi yüksekliği ile beraber geniş gastroabdominal cerrahi varlığının invazif kandidiyaz tanısı için belirleyici olabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde Solomkin ve ark.’nın (140) cerrahi YBÜ’de yaptıkları çalışmada 63 hastanın 31’inde fungemi tespit edilmeden önce ≥ 2 bölgede kandida kolonizasyonu tespit edilmiştir. Kardiovasküler cerrahi

ünitesinde yapılan bir çalışmada ise kandida enfeksiyonu gelişen 7 hastanın 4'ünde (%57,1) KKI'nin erken dönemde yükseldiği tespit edilmiştir (141). Charles ve ark.'nın (113) medikal YBÜ'de prospektif olarak yaptıkları çalışmada YBÜ'de yatış ile birlikte fungal kolonizasyon tespit edilmiş, 39,1'inde KKI $\geq 0,5$ olarak tespit edilmiştir. Kandidemi gelişen 9 hastanın 6'sında KKI $\geq 0,5$ saptanmış ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Yine Charles ve ark.'nın medikal ve cerrahi YBÜ'de yaptıkları bir çalışmada kandidemi gelişmeden önce medikal YBÜ'de KKI'nin daha yüksek tespit edildiği saptanmıştır. Bizim çalışmamız medikal YBÜ'de KKI ile yapılan sınırlı çalışmalardan biri olmakla birlikte cerrahi YBÜ'de yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde KKI'nin kandida enfeksiyonu için risk oluşturduğu saptanmıştır. Kandida enfeksiyonu gelişen hastaların % 93,10'nunda KKI $\geq 0,5$ olarak tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde kandidemi gelişmesi için tek bağımsız risk faktörü olarak KKI tespit edilmiştir. Cerrahi YBÜ'de yapılan bir çalışmada düzeltilmiş KKI'nin duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda da kandidemi gelişmesi için KKI'nin PPD %52,63, NPD %100, duyarlılık %100, özgüllüğü ise %74,64, kandida enfeksiyonu gelişmesi için KKI'nin PPD %93,10 NPD %96,22 ve duyarlılığı 93,10, özgüllüğü 96,22 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda KKI ile kandidemi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kandideminin yanı sıra üriner sistem enfeksiyonları için de KKI'nin belirleyici olduğu gösterilmiştir (PPD % 51,72 NPD % 94,33) Bu sonuçlar da KKI'nin sebebi açıklanamayan sepsis varlığında erken tanı için kullanılabilecek belirteç olduğunu

desteklemektedir. Bu sonuçlar iyi olmakla beraber 2009'da Leon ve ark. (127) tarafından medikal ve cerrahi YBÜ'lerinde kandida skoru ve KKI'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada kandida skorunun belirleyiciliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Piarroux ve ark.'nın (1) cerrahi YBÜ'de yaptığı çalışmada $KKI \geq 0,4$ tespit edilen hastalara preemtif antifungal tedavi başlanmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında invazif kandidiyaz oranının %7'den %3,6'ya kadar gerilediği tespit edilmiştir. Pediatri YBÜ'de yapılan bir çalışmada yüksek riskli hasta grubundan (<27 hafta , <1000 gram doğan bebekler) bebeklerden doğdukları zaman ve daha sonrasında haftalık sürveyans kültür örnekleri alınmış, *Candida* spp. kolonizasyonu kandida enfeksiyonun erken belirleyicisi olarak tanımlanıp preemtif antifungal tedavisi başlanmıştır. Tedavi ile birlikte, kandida enfeksiyonu ve mortalite oranlarının düştüğü tespit edilmiştir. Sürveyans kültür örneklerinde kandida kolonizasyonu tespit edilen hastaların kan veya idrarlarında 24-72 saat sonra aynı etken üretilmiştir (142). Bu bilgiden hareketle erken tedavinin başlanmasının ciddi enfeksiyon gelişmesini önleyerek sağkalımı artırdığı sonucuna varılabilir.

Kandida enfeksiyonları son iki dekadda YBÜ'de giderek artan oranlarda görülen hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Kandida enfeksiyonuna neden olacak risk faktörlerinin bilinmesi ile invazif kandidiyaz gelişimi önlenebileceği gibi, doğru tedavi seçenekleri ile kandidemiye bağlı mortalite oranları da azaltılabilir. Bu çalışmada invazif kandidiyaz gelişebilecek hasta grubunu önceden

belirlenmesinde, preemptif tedavi verilebilecek grubun seçilmesinde yardımcı olabileceği düşünölen KKI'nin etkinliğı araştırılmıştır. Medikal YBÜ'de yapılan çalışmalar sınırlı olup, bizim çalışmamız KKI ile invazif kandidiyaz ilişkisinin gösterildiğı ender çalışmalardandır. Daha önce cerrahi YBÜ'de yapılan çalışmalara benzer şekilde KKI, medikal YBÜ'de de invazif enfeksiyon tanısında diğör risk faktörlerinden bağımsız olarak kullanılabilecek iyi bir tanısal belirteç olarak görünmektedir. Olgü sayısının az olması ve konunun preemptif tedavi ve mortalitenin azaltılması ile ilişkisinin araştırılmamış olması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu çalışmadan yola çıkarak daha fazla sayıda hastanın yer aldığı ve prospektif olarak gerçekleştirilecek çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

6.SONUÇLAR

- 1) YBÜ’de takip edilen açıklanmayan ateş ve sepsis varlığında fungal enfeksiyonlar düşünülmelidir.
- 2) YBÜ’de kandida kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişmesi ile geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar gereksiz yere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınmak gerektiğini ve kısıtlı antibiyotik kullanımının önemini vurgulamaktadır.
- 3) Kandida kolonizasyonu gelişmesi ile sulbaktam-ampisilin kullanımının arasında ters ancak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sulbaktam-ampisilin diğer antibiyotiklere göre normal florayı daha az değiştirmesi ve bu tedaviyi alan hastalarda daha geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanılmasının daha az olmasından dolayı kolonizasyon için koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Bununla ilgili daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.
- 4) Hastanede kalış süresi arttıkça kandida kolonizasyonu ve kandida enfeksiyonu gelişme riski artmaktadır. Hastaların gereksiz yere hastanede yatışlarının önlenmesi gerekmektedir.
- 5) Kandidemi gelişen hastaların hepsinde üriner kolonizasyon mevcut olup, kandidemi gelişmesi için üriner kolonizasyonun PPD değeri %60 olarak tespit edilmiştir. Üriner kolonizasyon her zaman tedavi gerektirmeyebilir ancak, invazif kandidiyaz gelişmesi açısından hastaların dikkatli takip edilmesi gerekmektedir.
- 6) Fungal enfeksiyon gelişme riski olan, cerrahi ve travma hastalarının takip edildiği cerrahi YBÜ’de KKI’nin kandida enfeksiyonunun erken tanısında belirleyici

olduğu gösterilmiş olup, medikal YBÜ'deki çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamız da karma tip ve medikal YBÜ'de yapılmış olup, medikal YBÜ'de de benzer sonuçların varlığını desteklemektedir.

- 7) Diğer merkezlerin verilerine benzer şekilde en sık izole edilen fungal etken *C. albicans* olup, *C. albicans* dışı türler sonra yer almaktadır.
- 8) Fungal enfeksiyonlarının semptomlarının belirsiz olması, ideal tanı testinin olmaması nedeni ile tanı konulması güç olmaktadır. KKI $\geq 0,5$ olan hastaların %93'ünde (27/29) kandida enfeksiyonu, %34,9'unda (10/29) kandidemi gelişmiştir. Kandida enfeksiyonu için PPD, NPD tespit edilmiştir. KKI'nin klinik verilerle birlikte ampirik antifungal tedavisinin etkili olabileceği yoğun bakım hastalarında kandida enfeksiyonunun erken tanısı için kullanılabilecek bir belirleyici olduğu düşünülmektedir.
- 9) Risk faktörleri tek başına kandida enfeksiyonu gelişecek grubun belirlenmesinde yeterli olmayacaktır. İnvazif kandidiyaz gelişebilecek hasta grubunun tanımlanması için geliştirilecek skorlama sistemleri ile kandida enfeksiyonlarının tahmin ettiriciliği artırılarak, gereksiz antifungal kullanımı önlenecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med 2004;32:2443-2449.
- 2) Yalcin AN, Hayran M, Unal S. Economic analysis of nosocomial infections in a Turkish University Hospital. J Chemother. 1997;9:411-14.
- 3) Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, Zencir M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2 year survey. Intensive Care Med. 2003;29:1482-88.
- 4) Arman D. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları: Etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2000;2(46):1-5.
- 5) Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Intensive Care Med 1997;23:23-30.
- 6) Tabak F. Yoğun bakım enfeksiyonları: tanımlar ve epidemiyoloji. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005;45-51.
- 7) Centers for Diseases Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infections. MMWR 1992;41:783-7.

- 8) Uzun Ö. İnvaziv fungal enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006:21-26.
- 9) Ünal Y. Yoğun bakım ünitesi tasarımı. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005:19-43
- 10) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC; Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988;16:128-140.
- 11) Meriç M, Wilke A, Çağlayan Ç, Toker K. Intensive care unit- acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish University hospital. Jpn J Infect Dis. 2005;58:297-302.
- 12) Humprey H, Willats SM, Vincent JL. Intensive care infections. A practical approach to diagnosis and management in adult patients. WB Saunders, London; 2000:27-36.
- 13) Donowitz LG, Wenzel RP, Hoyt JW. High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. Crit Care Med 1982;10:355-37.
- 14) Aktaş F. Yoğun bakım enfeksiyonlarında patogenezi. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). Yoğun Bakım Enfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005;65-75.
- 15) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicholas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-44.

- 16) Akalın H. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: Risk faktörleri ve epidemiyoloji. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:5-16.
- 17) Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun bakım ünitesinde infeksiyon risk faktörleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997;1:101-5.
- 18) Erol S, Kürşat H, Özkurt Z, Parlak M, Taşyaran MA. Reanimasyon ünitemizdeki hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:97-100.
- 19) Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Oral M, Bengisun JS. Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları: Risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:150-5.
- 20) Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:165-70.
- 21) Weinstein AR, Maki D. Prevention of infection in ICU patients. In: Cohen J, Powderly WG. Infectious Diseases. Second edition London: Copyright Licensny Agency 2004:893-902.
- 22) Esen Ş, Leblebicioğlu H. Prevalence of Nosocomial infections at intensive care unit in Turkey: A multicenter 1-day point prevalence study. Scand J. Infect Dis 2004;36:144-8.
- 23) A report from the NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, Data Summary from January 1992-June 2001, Issued August 2001. Am J Infect Control 2001;29:404-421.

- 24) De Leon-Rosales SP, Molinar-Rmos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. Crit Care Med. 2000;28:1316-1321.
- 25) Marshall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent line-associated blood stream infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. Infection Control and Hospital Epidemiology 2008;29(1):22-30.
- 26) Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(1):31-40.
- 27) Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System: secular trends in epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993;167:1247-51.
- 28) Yapar N, Uysal Ü, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida species* in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006;49:134-8.
- 29) Jonathan R, David H, Robert P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. Critical Care Med 1999;27(5):887-892.
- 30) Tennant I, Harding H, Nelson M, Roye-Green K. Microbial isolates from patients in an intensive care unit, and associated risk factors. West Indian Med J 2005;54:225-231.
- 31) Ak Ö, Bombacı E, Özer S, Çolakoğlu S. Yoğun bakım ünitemizde gelişen nosokomial enfeksiyonlar. Yoğun Bakım Dergisi 2006;6(4):222-226.

- 32) Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:233-242.
- 33) Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Fungal Enfeksiyonlar* Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006:141-146.
- 34) Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J antimicrob Agents* 2008;32:87-9.
- 35) Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent J-L. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:550-555.
- 36) Mean M, Mrchetti O, Calndra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Critical Care* 2008;12:204-213.
- 37) Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*.2006;20:485-506.
- 38) Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-1534.
- 39) Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olechea P, Cerda E, Bermejo B; Grupo de Estudio de Infection Fungica. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;121:161-166.

- 40) Olechea P, Palomar M, Leon C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. The EPCAN Study Group. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:323-330 .
- 41) Akalın H. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlar. Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008: 616-624.
- 42) Esen Ş. Yoğun bakımda fungal enfeksiyonlar. Arman D, Odabaşı Z (editörler). Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2009; 125-135.
- 43) Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. Int J Antimicrob Agent 2008;32(2):83-85
- 44) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554.
- 45) Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med 2008;34:292-299.
- 46) Epidemiology and clinical aspect of unusual fungal nosocomial infections. Clinical updates in fungal infections 1999-January; II URL:<http://www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/noso.html>.
- 47) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34:857-63.

- 48) Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:663-670.
- 49) Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Op Infect Dis* 2003;16:533-537.
- 50) 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.
- 51) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA, Houston A. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY Antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(3):747-751.
- 52) Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
- 53) Cruciani M, Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005;31:1479-1487.
- 54) 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;33:177-186.

- 55) Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002;17:168-175.
- 56) Pfaller MA, Diekema DJ. International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole susceptibility of blood stream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1):11-23.
- 57) Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NE- MIS): Variation in rates of candida blood stream infection in seven surgical ICUs and six neonatal ICUs. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
- 58) Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995;1526-1530.
- 59) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-515.
- 60) Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrobiol Agent* 2009;33:554e1-554e7.
- 61) Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Review. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect* 2007;66:201-206.

- 62) Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. Crit Care Med 2008;36: 2034-2039.
- 63) Bakır M, Çerikçioğlu N, Brton R, Yağcı A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006;114:601-610.
- 64) Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis 2002;35:627-630.
- 65) Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksall I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). J Hosp Infect 2007;65:251-257.
- 66) Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994;220:751-758.
- 67) Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. Mycoses 1990; 33:265-282.
- 68) Wingard JR: Infections due to resistant *Candida* species in a patients with cancer who receiving chemotherapy. Clin Infect Dis 1994;19:49-53

- 69) Hong Nguyen M, James EP, Arthur JM, David CT: The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996;100:617-623.
- 70) Nikawa H, Nishimura H, Hamada T, Yamashiro H, Samaranayake LP. Effects of modified pellicles on *Candida* biofilm formation on acrylic surfaces. Mycoses 1999; 42: 37-40.
- 71) Yücesoy M. Hastane infeksiyonları ve funguslar. Yüce A, Çakır N (editörler). Hastane İnfeksiyonları 2. Baskı İzmir: İzmir Güven Kitabevi 2009;228-237.
- 72) Lipsett PA. Surgical critical care: Fungal infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2006;34 (Suppl 9): 215-224.
- 73) Nucci M, KA Marr. Emerging fungal diseases. Clin Infect Dis 2005;41:521-526
- 74) Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004;42:4419-4431.
- 75) Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. Am J Clin Pathol 1986;85:803-808
- 76) Baykam N. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Arman D (editör). Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;9-17.
- 77) Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. Arch Med Res 2005;36:660-667.
- 78) Ener B, Sınırtaş M, Akalın H. Nozokomiyal kandidemi etkenlerin retrospektif analizi. İnfeksiyon Derg 1998;12:85-88.

- 79) İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlar yaklaşım. Klimik Dergisi 2000;13:28-31.
- 80) Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2000;14:71-78
- 81) Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, Watcharananan SP, Oh MD, Ja'lam K, et al. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in intensive care units in the Asia-Pacific region. Int J Antimicrob Agent 2009;34(3):205-9
- 82) Febré N, Silva V, Medeiros EAS, Wey SB, Colombo AL, Fishman O. Microbiological characteristics of yeast isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. J Clin Microbiol 1999;91:185S-191S
- 83) Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. The changing face of candidemia: emergence of non *candida albicans* species and antifungal resistance . Am J Med 1996;100:617-623.
- 84) Yücesoy M, Yiş R, Ergon C. Yoğun bakımlar ile diğer servislerde yatan hastalardan soyutlanan maya suşlarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 2006;40:141-142.
- 85) Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, the therapy, and influences on mortality in hospitalized adult in pediatric patients. Clin Infect Dis 2003;37:634-643.
- 86) 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;43:1829-1835.
- 87) Di Nubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from randomized clinical trial. J Crit Care 2007;22;237-244.
- 88) Yalçın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2006: 117-130.
- 89) Kayabaş Ü. Yoğun bakım ünitelerinde fungal, viral, paraziter enfeksiyonlar ve yaklaşım. Türkiye Klinikleri 2006;2:50-56.
- 90) Edwards JE. *Candida* Species. In: Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005;2938-2957.
- 91) Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jordai R, Carasco N et al; The EPCAN Study Group. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003;29:1069-1076 (124-12)
- 92) Harris D, Castro J, Sheppard DC, Crmelli Y, smore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. Clin Infect Dis 1999;29:926-928.
- 93) Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: A review. Clin Infect Dis 2001;32: 1602-1607.
- 94) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Hospital acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148:2642-2645.

- 95) Agvald-Öhman C, Klingspor L, Hjelmqvist, Edlund C. Invasive candidiasis in long term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. Scand J Infect Dis 2008;40:145-153.
- 96) Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis. 1998;27:781-788.
- 97) Pittet D, Tarara D, Wenzel RP, Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994;271:1598-1608.
- 98) Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. Clin Infect Dis 2004;39:S193-S199.
- 99) Calandra T, Marchetti O. Antifungal prophylaxis for intensive care unit patients: let's fine tune it. Intensive Care Med 2002;28:1698-1700.
- 100) Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. Clin Infect Dis 2004;39:S185-S192.
- 101) Eggiman P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intrabdominal candidiasis in high risk surgical patients. Crit Care Med 1999;27:1066-1072.
- 102) Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidial infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001;233:542-548.

- 103) Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high risk, critically ill patients: a randomized, double blind, placebo controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-1717.
- 104) Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:772-785.
- 105) Ener B: Mantar infeksiyonlarında klinikten laboratuara: *Ankem Dergisi*.1998;12:248-252.
- 106) Azap ÖK, Arslan H. Tanı yöntemleri. Arman D (editör). Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2008;19-26
- 107) Ibanez-Nolla J, Torres-Rodríguez JM, Nolla M, León MA, Mèndez R, Soria G, Díaz RM, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses* 2001;44:47-53.
- 108) Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:465-484.
- 109) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34.
- 110) Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.

- 111) Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2003;10:882-885.
- 112) Tortorano AM, Caspni L, Rigoni AL, Birghi E, Sicignano A, Viani MA. Candidiasis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004;57:8-13.
- 113) Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005;31:393-400.
- 114) Leon C, Ruiz Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ('*Candida* sore') for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730-737.
- 115) Alhambra A, Catalan M, Moragues MD, Brena S, Ponton J, Montejo JC, et al. Isolation of *Aspergillus lentulus* in Spain from a critically ill patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:246-249.
- 116) Kuştimur S, Kalkancı A, Çağlar K, Dizbay M, Aktaş F, Sugita T. Nosocomial fungemia due to *Trichosporon asteroides*: firstly described blood stream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:167-170.
- 117) Schenez S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:31-34

- 118) Munoz P, Burillo A, Bouz E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrobial Agents* 2000;15:83-90.
- 119) Gleason T, May A, CarPELLi D, Farr B, Sawyer R. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg* 1997;132:1197-1202.
- 120) Safran D, Dawson E. The effect of empiric and prophylactic treatment with fluconazole on yeast isolates in a surgical trauma intensive care unit. *Arch Surg* 1997;132:1184-1189.
- 121) Pfaller M, Cabezude I, Koontz F, Bale M, Gingrich R. Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:628-633
- 122) Wlsh TJ. Role of surveillance cultures in prevention and treatment of fungal infections. *NCI Monogr* 1990;9:43-45
- 123) Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;32:1191-1200
- 124) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133-163
- 125) Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003;29:2162-2169.

- 126) Chen MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and *non-albicans Candida* species. BMC Infectious Diseases 2005;5:1-5.
- 127) Leon C, Ruiz Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanca A, Castro C, et al. Usefulness of the 'Candida score' for discriminating between candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med 2009;37:1624-1633.
- 128) Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbial Rev 1996; 9:499-511.
- 129) Lunel FM, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia. Diagn Microbial Infect Dis 1999; 34:213-220.
- 130) El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, et al. Significance of isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:583-590.
- 131) Fagon JY, Lavarde V, Novara A, et al. Nosocomial candida infections of the lower respiratory tract in ICU patients (abstract). Am J Respir Crit Care Med 1994:A650.
- 132) Chow JK, Golan Y, Ruthazar R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2008;46:1206-1213.

- 133) Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos JA, et al. Candida colonization in intensive care unit patients' urine. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:925-928.
- 134) Alvarez –Lerma F, Nolla-Sallas J, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, Bobillo F. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intern Care Med 2003;29:1069-1076.
- 135) Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med 1997;23:317-325.
- 136) Samonis G, Gikas A, Toloudis P, Maraki S, Vrentzos G, Tselentis Y, et al: Prospective study of the impact of broad spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:665-667.
- 137) Magill SS, Swoboda SM, Johnson AE, Merz GW, Pelz KR, Lipsett A, et al. The association between anatomic site of colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;55:293-301.
- 138) Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland D. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. J Critical Care 2008;23:11-17.
- 139) Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kriakidou KG, Siampili EP, Samonis G, Falagas ME. Candidemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in

- immunocompetent critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;15:286-295.
- 140) Solomkin JS. Review. Timing of treatment for nonneutropenic patients colonized with *Candida*. Am J Surg 1996;172(6A):44S-48S.
- 141) Tran TL, Auger P, Marchand R, Carrier M, Pelletier C. Perioperative *Candida* colonization in cardiovascular surgical patients: a risk factor study. Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. 1996 Sep 15-18; 227(abstract no. J51).
- 142) Vandettuoli V, Tana M, Tirone C, Posteraro B, La Sorda M, Fadda G. The role of *Candida* surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection. Ped Infect Dis J 2008;27:1114-1116.

8. ÖZET

KANDİDA KOLONİZASYON İNDEKSİNİN KANDİDA ENFEKSİYONLARININ ERKEN TANISINDAKİ ROLÜ

Kandida enfeksiyonları mortalite, hastanede yatış süresini ve maliyeti de artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı kandida kolonizasyon indeksinin (KKİ) YBÜ’de takip edilen hastalarda kandida enfeksiyonunun erken tanısında belirleyici rolünün araştırılmasıdır.

Ocak 2006 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi reanimasyon ve nöroloji yoğun bakım ünitesinde 82 hastanın ağız, axilla, NG ve idrar kültür örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiş, KKİ (*Candida* spp. üremesi olan pozitif kültür bölgelerinin tüm kültür alınan bölgelere oranı) hesaplanmıştır. 29 hastada KKİ $\geq 0,5$ değerlerine ulaşmıştır. Hastaların 29’unda kandida enfeksiyonu gelişmiş; 27’sinde (27/29) KKİ $\geq 0,5$ tespit edilmiştir. 18 hastada üriner sistem enfeksiyonu, 11 hastada kandidemi, 1 hastada ise yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir. İleri yaş, YBÜ’ne kabul edilmeden önce hastanede yatış süresinin uzun olması, geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı, böbrek yetmezliği, bilinç kaybı, santral venöz kateter, periferik arteriyel kateter, ve entübasyon kandida kolonizasyonu ve kandida enfeksiyonu için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Ayrıca sulbaktam ampicilin kullanımı ile kandida kolonizasyonu arasında ters ilişki, önceden geçirilmiş bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu ile kandida enfeksiyonu arasında birliktelik tespit edilmiştir. Kandida

kolonizasyonu için periferel arteriyel kateter kullanımı bağımsız risk faktörü ve sulbaktam-ampisilin kullanımı ise ters bağımsız risk faktör olarak bulunmuştur. KKI kandida enfeksiyonu gelişmesi için tek bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. KKI'nin kandida enfeksiyonu için pozitif prediktif değeri %93,10, duyarlılığı %93,10, seçiciliği %96,20 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak YBÜ'de,nedeni açıklanamayan ateş, sepsis veya septik şok tanıları ile takip edilen hastalarda KKI'nin izlemi erken tanı konulması ve kandida enfeksiyonlarının önlenmesi için yardımcı olacaktır. KKI, YBÜ'de invazif enfeksiyon tanısında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kullanılabilecek iyi bir tanısal belirteç olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Kandida enfeksiyonu, kandida kolonizasyon indeksi, yoğun bakım ünitesi

9. SUMMARY

THE DETERMINISTIC EFFECT OF CANDIDA COLONIZATION INDEX IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CANDIDAL INFECTION

Candidemia is associated with mortality, extends the duration of hospital stay and increases the cost of medical care. The aim of this study is to investigate the deterministic effect of candida colonization index in the early diagnosis of candidal infection in intensive care units (ICU).

Mouth, axilla, NG, rectum, and urine culture samples taken from reanimation and neurological intensive care unit (ICU) patients in Gazi University Faculty of Medicine between January 2006 and July 2007 were retrospectively evaluated and CCI (ratio of the number of culture positive surveillance sites for *Candida* spp. to the number of sites cultered) were calculated.

CCI reached 0,5 in the cultures of 29 patients. 29 patients developed candidial infection; 27 (27/29) of them had $CCI \geq 0,5$. 18 patients developed urinary infections, 11 patients developed candidemia 1 patient developed wound infection. Increased age (≥ 65), length of hospital stay prior to ICU admission, stay in reanimation ICU stay, use of broad spectrum cephalosporins, renal failure, loss of consciousness, central venous catheter, peripheral arterial catheter and intubation were observed to be predictors of colonization and candidial infection. In contrast, use of sulbactam ampicillin was observed to be an inverse

predictive factor for colonization and prior bacterial urinary infections was predictors of candidal infections. We found the use of peripheral arterial catheter to be directly and sulbactam-amphicilin to be directly and inversely proportional independent risk factors for colonization development. CCI was found the only independent predictor for candidal infection. The positive predictive value, sensitivity, and specificity of CCI for the candidial infection was 93,10 %, 93,10 %, and 96,22 %, respectively.

We concluded that monitoring for CCI in patients with unaccountable fever, severe sepsis or septic shock offers prevention of candidal infection by early diagnosis and intervention. Independently from the other risk factors, CCI can be considered as an effective test for early diagnosis of invasive in ICU patients.

Key words: Candidal infections, *Candida* colonization index, intensive care unit

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Büşra Ergüt Sezer

Doğum Yeri ve Tarihi: Elazığ / 26.06.1977

Eğitimi : - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji/ Ankara

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Ankara
- Elazığ Anadolu Lisesi/ Elazığ
- Evren Paşa İlkokulu/ Elazığ

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği,

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği,

Febril Nötropeni Derneği,

Viral Hepatit Savaşım Derneği,

Bilimsel Etkinlikleri:

I) Makaleler

A) Uluslar arası makaleler

- 1) Dizbay M, Altuncekic A, **Ergut Sezer B**, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2008;32:29-32.
- 2) Dizbay M, Kalkanci A, **Ergut Sezer B**, Aktas F, Aydogan S, Fidan I, Kustimur S, Sugita T. Molecular Investigation of a Fungemia Outbreak Due to *Candida parapsilosis* in an Intensive Care Unit. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2008;12(5):395-399
- 3) Dizbay M, Guzel Tunccan O, **Sezer BE**, Aktas F, Dilek Arman "Nosocomial *Burkholderia cepacia* Infections in a Turkish University Hospital: A Five-years Surveillance" J. Infect. Developing Countries, 2009, 3(4):273-277.

B) Ulusal makaleler

- 1) Dizbay M, Altunçekiç A, Özcan Kanat D, **Ergüt Sezer B**, Baş S, Özer F, Arman D. Anestezi Reanimasyon ve Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal Enfeksiyonlar: İki yılın değerlendirilmesi. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2007; 11(4): 252-257.
- 2) **Ergüt Sezer B**, Dizbay M, Mutluay R, Aktaş F. Akut böbrek yetmezliği ile seyreden Epstein-Barr virus enfeksiyonu. Klimik Dergisi 2007; 20:58-60.

- 3) Dizbay M, **Ergüt B**, Arman D. Salmonella osteomyelitis and soft tissue abcess secondary to corticosteroid treatment. Gazi Medical Journal 2007;18:191-192
- 4) **Ergüt Sezer B**, Dizbay M, Özdemir K, Mahli A, Arman D. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında Linezolid kullanımı. Flora 2009;14:10-15

II) Bildiriler

A) Uluslar arası bildiriler

- 1) Dizbay M, Altunçekic A, Kanat Özcan D, **Ergüt Sezer B**, Bas S, Ozer F, Arman D. Nosocomial infections (NI) in ICU of a University Hospital in Turkey. 6th International Conference of the Hospital Infection Society, 15-18 October 2006, Amsterdam, Netherlands. Journal of Hospital Infection, Volume 64, Suppl 1, p.S84
- 2) Dizbay M, Kalkanci A, **Sezer BE**, Aktas F, Aydoğan S, Kustimur S, Sugita T. Molecular investigation of a fungemia outbreak due to *Candida parapsilosis* in an intensive care unit. 3rd Trends in Medical Mycology, Torino, Italy, 28-31 October 2007, Journal of Chemotherapy 2007;19 (Suppl 3):86.

B) Ulusal bildiriler

- 1) **Ergüt Sezer B**, Günel Ö, Hızıl K, Dizbay M, Güzel Ö, Şenol E, Aktaş F. Kronik Hepatit C enfeksiyonunda tedavi yanıtları ve yan etkilerinin değerlendirilmesi. VIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Kongre Kitabı, 2-5 Eylül 2006, Antalya. Poster No: P-29
- 2) Dizbay M, Altunçekiç A, **Ergüt Sezer B**, Özdemir K, Arman D. VİP etkeni *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. EKMUD Kongresi, 24-28 Ekim 2007, Ankara, Poster No: P-100.
- 3) Özdemir K, Erol Ç, **Ergüt Sezer B**, Dizbay M, Arman D. Dirençli üriner sstem enfeksiyonunda ayaktan parenteral sefoperazon-sulbaktam tedavisinin değerlendirilmesi. EKMUD Kongresi, 24-28 Ekim 2007, Ankara, Poster No: P-119.
- 4) Arman D, Sarı N, **Ergüt Sezer B**, Ata N, Dizbay M, Hızıl K, İleri F, Ulutan F. MSSA'nın etken olduğu menenjit-serebrit olgusunda linezolid tedavisi. EKMUD Kongresi, 24-28 Ekim 2007, Ankara, Poster No: P-120.
- 5) **Ergüt Sezer B**, Dizbay M, Özdemir K, Mahli A, Arman D. Ventilator ilişkili metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) pnömonisi olgularında linezolid deneyimi. EKMUD Kongresi, 24-28 Ekim 2007, Ankara, Poster No: P-123.
- 6) Dizbay M, Altunçekiç A, Özcan Kanat D, **Ergüt Sezer B**, Baş S, Özer F, Arman D. Reanimasyon ve möroloji yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlar: İki yılın değerlendirmesi. 3. Ulusal Yoğun Bakım

İnfeksiyonları Sempozyumu, 18-20 Mayıs 2007, Nevşehir. Poster no: P-36.

- 7) Dizbay M, Kalkancı A, **Ergüt Sezer B**, Aktaş F, Aydoğan S, Kuştimur S. Bir yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal geçişli Candida parapsilosis mini salgınına moleküler yaklaşım. 13. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, 14-18 Mart 2007, Antalya. Poster No:SS-03, s:273
- 8) Güzel Tunçcan Ö, Şenol E, Sarı N, **Sezer BE**, Özkurt Z.N, Sucak GT, Yağcı M. Hematolojik maligniteli hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve direnç paternleri. 8. Febril Nötropeni Simpozyumu, Ankara, 21-24 Şubat 2008 Poster No: 017
- 9) **Ergüt Sezer B**, Dizbay M, Özdemir K, Mahli A, Arman D. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus ile gelişen ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında Linezolid kullanımı. Flora 2009;14:10-15
- 10) Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, **Ergüt Sezer B**, Aktaş F, Arman D. Hastane kaynaklı Burkholderia cepacia İnfeksiyonları: 5 Yıllık Değerlendirme. 24. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, Fethiye, 29 Nisan-03 Mayıs 2009. ANKEM Dergisi 2009;23(1):46 poster no: 45