



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KANDİDEMİ TESPİT EDİLEN HASTALARDA ANTİFUNGAL
DUYARLILIKLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. Çiğdem MERMUTLUOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Diyarbakır 2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KANDİDEMİ TESPİT EDİLEN HASTALARDA ANTİFUNGAL
DUYARLILIKLARI VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Çiğdem MERMUTLUOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Özcan DEVECİ

Diyarbakır-2015

TEŞEKKÜR

Bana,bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama,kardeşimlerime,eşim Nihat'a ve zamanından çaldığım sevgili çocuklarım Anıl ve Beren'e teşekkür ederim. Onları çok seviyorum.

Bana çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, her konuda destek olan bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Özcan DEVECİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU, değerli hocalarım Prof. Dr. Celal AYAZ, Prof. Dr. Saim DAYAN ve Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN,Doç. Dr. Recep TEKİN, Yrd. Doç.Dr. Emel ASLAN ve Yrd. Doç. Dr.Fatma BOZKURT'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, onlarla çalışmaktan mutlu olduğum birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji asistanlarına, Çocuk Hastalıkları Hastanesi Mikrobiyoloji Ekibine ve değerli arkadaşım Evren AYAYDIN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Başhemşiresi Ayla ÖZBAY ve Klinik Hemşirelerine, Enfeksiyon Komite Hemşirelerine, Laborantımız Sebahattin ASLAN ve klinik personellerimize teşekkür ederim.

Çiğdem MERMUTLUOĞLU
DİYARBAKIR 2015

ÖZET

Giriş ve Amaç:Kandidemiinvazif kandidozda en sık görülen klinik tablodur. Kan kültüründe *Candida spp.* üremesi tedavi edilmesi gereken bir klinik durumdur.Dünyanın birçok yerinde olduğu gibi Türkiye’de ve hastanemizde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar uzamış hasta yatışı, artan mortalite ve morbidite ve ekonomik kayıplarla birlikte önemli bir sorun haline gelmektedir. Çalışmamızda hastanemizde yatan erişkin ve pediatrik hastalarda gelişen kandidemilerin risk faktörlerini ve antifungal duyarlılıklarınıaraştırmayı ve tiplerinin belirlenmesiniamaçladık.

Gereç ve Yöntem:Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatmakta olan hastalar, hasta ve kontrol grubu olarak dâhil edildi. Çalışma bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı.Aralık 2013- Aralık 2014 tarihleri arasındabir yıl boyunca hasta verileri retrospektif olarak kaydedildi. Vaka grubuna kandidemi gelişen hastalar alındı. Kontrol grubuna,her vakaya karşılık bir kontrol hastası olmak üzere, kandidemi gelişmeyen hastalar seçildi.Her iki grup için demografik özellikler,SOFA(Sequential Organ Failure Assessment)skoru,eşlik eden hastalıklar, invaziv alet kullanımı,kullanılan antibiyotikler ve süreleri kaydedildi.

Bulgular:Çalışmaya 42 kandidemili hasta ve 42 kontrol hastası olmak üzere 84 hasta dâhil edildi. Kandidemili hastaların 28’i erkek (% 67) iken kontrol grubunun 25’i erkek (%60)idi. Kandidemili hastaların yaş ortalaması 47,3±32, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 56,7±27,2’idi.Gruplar arasında ortalama yaş, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun klinik bulgularını karşılaştırdığımızda hastane enfeksiyon varlığı, sepsis varlığı, kandidüri varlığı, ateş yüksekliği hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (sırasıyla p=0,012, p=0,004. P=<0,001, p=0,027).Çalışmada izole edilen 42 suşun 22’si (%52,4) *candia albicans*, diğerleri *non candida albicans* olarak belirlendi. *Non candida albicanslar* ise kendi içinde *candida parapsilosis* (%16,7), *candida glabrata* (%9,5), *candida tropicalis* (%7,1), *candida crusei* (%4,8) ve tiplendirilmeyen *non-candida albicanslar* (%9,5) olarak saptandı. *Candida albicans* suşunun sadece birinde (%4,5) flukonazola direnç saptanırken, *non-candida albicans* suşlarının 7’sinde (%35) flukonazole direnç saptandı. *Candida albicans* suşlarında

diğer antifungal ilaçlardan amfoterisin B, flusitozin, caspofungin ve vorikonazole direnç saptanmadı. *Non-candida albicans* suşlarında flusitozine 4 hastada, vorikonazole bir hastada ve amfoterisin B'ye bir hastada direnç saptandı. Caspofungine ise hiçbir hastada direnç saptanmadı. Ayrıca hasta grubunda batin cerrahi uygulaması, CVP (Santral Venöz Basınç) kateteri varlığı, Total parenteral nutrisyon, endotrakeal entübasyon, kan transfüzyonu sıklığı ve SOFA skoru kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,028$, $p<0,001$, $p=0,045$, $p<0,001$, $p=0,024$).

Sonuç:Kandida enfeksiyonlarıülkemizde ve hastanemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.Sonuç olarak antibiotik tedavisine yanıt alınamayan,TPN alan, CVP kateteri takılan, kan transfüzyonu ve batin cerrahisi uygulanan hastalarda kandidemi riski göz ardı edilmemelidir. Çalışmamız hastanemizde izole edilen kandida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıkların belirlenmesi açısından yapılan ilk tez çalışmasıdır. Kandida suşlarının tiplerinin ve duyarlılıklarının bilinmesi antifungal tedavi kararını vermemizde bize önemli bir yol gösterecektir.

Anahtar Kelimeler:Kandida, Antifungal ilaçlar, Kandida duyarlılık testleri, Risk

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Candidemia is the most frequent manifestation of invasive candidiasis. Isolation of *Candida* spp. from blood culture is a clinical condition that needs to be treated. As in many parts of the world, this condition causes serious infections in Turkey, as well as in our hospital. These infections become a major problem due to the prolonged hospitalization, increased morbidity and mortality and economic losses. In this study, we aimed to investigate the antifungal susceptibility, typology and the risk factors of Candidemia developed in adult and pediatric inpatients in our hospital.

Material and Method: A patient group and a control group, which consisted of patients hospitalized in the Dicle University Faculty of Medicine, Turkey, were included in our study. The study was designed as a case-control study. Patient data were recorded for a year between December 2013 and December 2014. The case group consisted of patients who developed candidemia. The control group was selected from the inpatients, who did not develop candidemia. The control group consisting of patients with candidemia were not occur, including the each case versus control patients. Demographic characteristics, the SOFA (Organ Sequential Failure Assessment) scores, comorbidities, use of invasive devices, antibiotics administered and duration of antibiotic uses were recorded for both groups.

Results: In this study 84 patient were included which 42 patient with candidemia and 42 control patient. 28 (%67) of patients with candidemia were male while 25 (%60) of control group were male. The average age of patients with candidemia was $47,3 \pm 32$, while the average age of control group was $56,7 \pm 27,2$. There was no statistically significant difference between the groups' average age and gender. When we compare clinical findings of the patient and control groups the presence of nosocomial infections, sepsis presence, candiduria presence, fever was statistically significant higher in patient group (in order $p=0,012$, $p=0,004$, $P<0,001$, $p=0,027$). In the study 42 strains isolated; 22 (% 52,4) of them identified as *Candida albicans* and others identified as non *Candida albicans*. The non *Candida albicans* detected as *Candida parapsilosis* (% 16,7), *Candida glabrata* (% 9,5), *Candida tropicalis* (% 7,1),

candida krusei (% 4,8) and not typing candida albicans (% 9,5) in itself. Only one candida albicans strain (% 4,5) resisted to fluconazole, while seven of non candida albicans strains (% 35) resisted to fluconazole. There was no resistance to the other anti fungal agents such as amphotericin B, flucytosine, caspofungine and voriconazole in candida albicans strains. In non candida albicans strains 4 patient were resisted to flucytosine, one to voriconazole and one to amphotericin B. Resistance to caspofungin was not detected in any patient. Also in patient groups abdominal surgery, CVP catheter presence, TPN, endotracheal intubation, the frequency of blood transfusion and SOFA score was significantly higher than the control groups (in order $p=0,002$, $p=0,028$, $p<0,001$, $p=0,045$, $p<0,001$, $p=0,024$).

Conclusion ; Candida infections continue to be important healthy problem in our country and in our hospital. As a result in patients who have no response to antibiotic treatments, fed by TPN, CVP catheter inserted, applied a blood transfusion and undergoing to abdominal surgery the risk of candidemia can not be ignored. Our study is the first study that typing of strains of candida isolated in our hospital and determining their antifungal sensitivity. Knowing the types of candida strains and sensitivity will demonstrate an important way to us in our decision making to antifungal therapy.

Keywords: Candida, Antifungal drugs, Candida susceptibility tests, Risk

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
ABSTRACT	IV
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR	X
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TARİHÇE	2
2.2 Kandidaların Genel Özellikleri Ve Hücre Yapısı	3
2.2.1 Hücre Sitoplazması	4
2.2.2 Hücre Membranı.....	4
2.2.3 Hücre İskeleti	4
2.2.4 Hücre Duvarı Ve Antijenik Yapı	4
2.3 RİSK FAKTORLERİ	5
2.4 KANDİDA TÜRLERİ	9
2.4.1 Candida Albicans.....	9
2.4.2 Candida Glabrata	9
2.4.3 Candida Tropicalis.....	10
2.4.4 Candida Parapsilosis	10
2.4.5 Candida Krusei	10
2.4.6 Candida Lusitaniae.....	10
2.5 LABORATUVAR TANI	10
2.5.1 Kültür	10
2.5.1.1 Türlerin İdentifikasyonu	12
2.5.2 Kültür Dışı Tanı Yöntemleri	13
2.5.2.1 Serolojik Testler	13
2.5.2.2 Moleküler Testler	13
2.5.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Pzr).....	14
2.6 Candida Türlerinin Neden Olduğu İnfeksiyonlar	15
2.6.1 Kutanöz ve Mukozal Kandidoz	15
2.6.2 Ağız Kandidozu.....	15
2.6.3 Özofagus Kandidozu	16
2.6.4 Sindirim Sistemi Kandidozu	16
2.6.5 Vulvovajinal Kandidoz.....	16
2.6.6 Deri Kandidozu.....	16
2.6.7 Kronik Mukokutanöz Kandidoz	17
2.6.8 Sistemik Kandidoz	17
2.7 ANTİFUNGAL MADDELER	18
2.7.1 Polyenler	18
2.7.2 Antimetabolitler	19
2.7.3 Alilaminler	19

2.8	EKİNOKANDİNLER	19
2.8.1	Azoller	20
2.8.2	İmidazoller	20
2.8.3	Triazoller	20
2.8.3.1	Flukonazol	20
2.8.3.2	Itrakonazol.....	21
2.8.3.3	Vorikonazol.....	21
2.8.3.4	Posakonazol.....	21
2.8.3.5	Ravukonazol	21
2.8.3.6	Albakonazol	22
2.9	Antifungal Direnç Mekanizmaları.....	23
2.10	Azollere Karşı Geliştirilen Direnç Mekanizmaları	23
2.10.1	Ergosterol Biyosentezindeki Değişiklikler	23
2.10.2	Erg11'de Değişiklikler.....	23
2.10.3	Antifungal Girişi Ve Metabolizması.....	24
2.11	Antifungal Duyarlılık Testleri	24
2.11.1	Dilüsyon Temeline Dayalı Testler	25
2.11.1.1	Makrodilüsyon Yöntemi	25
2.11.1.2	Mikrodilüsyon Yöntemi	25
2.11.1.3	Kolorimetrik Mikrodilüsyon Yöntemi	26
2.11.2	Difüzyon Temeline Dayalı Testler	26
2.11.2.1	Disk Difüzyon Yöntemi.....	26
2.11.2.2	E-Test Yöntemi	27
2.11.3	Diğer Yöntemler	27
2.11.3.1	"Flow " Sitometrik Yöntem	27
2.11.3.2	Ergosterol Kantitasyonu	27
3	MATERYAL METOD	28
	İstatistik Analiz.....	30
4	BULGULAR	30
5	TARTIŞMA	38
6	KAYNAKLAR	41
7	EKLER	53

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sistemik Etkili Antifungal İlaçların Spektrumu ve Etki Dereceleri.....	22
Tablo 2: Kandida Suşlarının Türlerine Göre Dağılımları.....	32
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanılara Göre Dağılımları	33
Tablo 4: Kandida Suşlarının Antifungal Direncine Göre Dağılımları	34
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Kandidemi İçin Risk Faktörleri“Logistic Regression” Testi.	35
Tablo 6: Kandidemi ve Mortalitenin Gruplara Göre Dağılımları.....	36
Tablo 7: Soka ve Mortalitenin Gruplara Göre Bonferroni Testi ile Karşılaştırılması	36
Tablo 8: Hastaların Yattığı Klinikler	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: SOFA VE MORTALİTE'NİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMLARI	37
--	----



KISALTMALAR

ABCT	: ATP Binding Casette Transporters
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
CDC	: Center for Diseases Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	: Deoksirübo Nükleik Asit
GVH	: Graft Versus Host
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
KMK	: Kronik Mukokutanöz Kandidoz
KVS	: Kardiyo Vaskuler Sistem
MF	: Major Facilitators
MOPS	: Morfolinepropanesulfonikasit
NNIS	: National Nosocomial Infection Surveillance
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SDA	: Saboraud Dekstroz Agar
SOFA	: The Sequential Organ Failure Assessment
CVP	: Santral Venoz Basınç
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlıklı insanların mukokutanöz dokuları gastrointestinal sistemleri ve genitoüriner sistemlerinde normal flora elemanı olarak bulunan kandidalar fırsatçı patojen mikroorganizmalardır (1).

Kandidalar insanlarda, deri ve müköz membran infeksiyonları ile sistemik infeksiyonların en önemli etiyolojik ajanları arasında yer almaktadırlar (2).

Son yıllarda kandidaların neden olduğu invazif infeksiyonların sayısında önemli artışların olduğu bildirilmektedir. Son verilere göre kandida türleri kan dolaşımı infeksiyonlarının en önemli dördüncü sebebidirler (3).

Kandida türleri deri ve mukozalarda basit yüzeysel infeksiyonlardan, derin dokularda ölümcül olabilen daha ciddi infeksiyonlara kadar geniş bir hastalık oluşturabilme spektrumuna sahiptir. Ciddi kandida infeksiyonları arasında derin, invazif, sistemik, dissemine, hematojen dissemine ve hematojen infeksiyonlar sayılabilir (4). Geçmişte kandida infeksiyonlarından izole edilen etkenlerin %70-%90'ına varan oranda etkenin *C. albicans*, yaklaşık %5 kadarının ise *C. glabrata* ile *C. tropicalis* olduğu tespit edilirken çok nadir olarak da bu türler dışındaki kandida türlerinin izole edildiği bildirilmekteydi. Epidemiyolojik çalışmalar infeksiyon paternini *C. albicans*'dan *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* gibi diğer non-albicans türler lehine değiştiğini göstermektedir (5).

Son yıllarda epidemiyolojik patern değişiminin yanı sıra kandida türlerinin konvansiyonel tedaviye direncinde de önemli artışlar olduğu bildirilmektedir (6).

Kandida infeksiyonları sıklığı özellikle HIV, kanser hastaları gibi immünosupresif kişilerde veya kemoterapinin yaygın olarak kullanılmasıyla ciddi şekilde arttı. Kandidaların hastalık oluşturma potansiyelleri ve antifungal duyarlılıkları türlere göre değişkenlik gösterdiğinden hastalık etkeni kandida tiplerinin tanımlanması oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde farklı kliniklerde yatan ve kan kültürlerinde kandida saptanan hastalarda risk faktörlerini, izole edilen kandida türlerini ve etkenlerin antifungal duyarlılıklarını saptamaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

İlk çağlardan itibaren mantarların deri, saç ve tırnağı hastalandırmaları eski hekimlerin dikkatlerini çekmiş olsalar da bunlar hakkındaki esaslı bilgiler, diğer birçok bilim dallarında olduğu gibi, 19. yüzyılda toplanmaya başlandı(8).

Yunanca “mykes” kelimesinden türetilen mikoloji ile ilgili ilk veriler Hippocrates ve Galen’in zamanlarına, muhtemelen pamukçuk olduğu düşünülen oral lezyonların tarif edilmiş olduğu yazılara kadar dayanır(9; 10).

Langenbeck 1839’da, tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonundaki kazıntıda mantarı gözlemlemiş fakat gördüğü mantarı yanlış olarak tifüsün etkeni şeklinde algılandı. 1842 yılında Gruby tarafından pamukçuğun fungal nedenli olduğu tarifi gerçekleştirildi, 1853’te Robin organizmayı *Oidium albicans* olarak tanımlandı. 1954 yılında Paris’de toplanan 8. Botanik Kongresi’nde Berkhout’un kullandığı *Kandida* adı kabul edilerek etkenin adı *Candida albicans* olarak belirlendi(9; 10; 11; 12).

Kandida türlerinin başka organ hastalıklarına da sebep olduğu 20. yüzyılın başında tarif edildi. 1907’de Jacobi dermatiti, 1910’da Rafin sistiti, 1912’de Castellani bronkoalveolar kandidiyazı, 1923’de Forbes kronik mukokutanöz kandidiyazı ve 1928’de Conner osteomiyelit olgularını bildirdi. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla birlikte 1940’lı yıllarda *kandida* enfeksiyonunun önemi arttı(8; 13; 14).

Bu dönemden sonra, *kandida* enfeksiyonlarının her çeşidinde patlama denebilecek nitelikte bir artış görüldü, ayrıca daha önce görülmemiş klinik şekilleri ortaya çıkmaya başladı(13).

Kandida enfeksiyonlarının önlenmesinde organizasyon gerekliliği 1950’li yıllarda farkına varılmış olmasına rağmen ilk komiteler ancak 1970’li yıllarda ABD ve İngiltere’de kurulmaya başlandı. Ocak 1970’de CDC (Center for Diseases Control and Prevention) ABD’deki ulusal hastane enfeksiyon verilerini prospektif olarak

toplamak ve analiz etmek amacıyla NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) sistemini kurdu(15).

2.2 Kandidaların genel özellikleri ve Hücre yapısı

Kandida cinsi yaklaşık 200 tür içermektedir, bu türlerin 20' sinin insan ve hayvanlarda enfeksiyonlara yol açtığı gösterildi(17).

Kandida türleri insan deri ve mukozasının normal flora üyesidir. Mikroskop altında oval ve yuvarlak tomurcuklanan hücreler şeklinde görülürler. Kandidalar yalancı hif (Psödohif) oluşturma özelliğine sahipken bu grubun üyesi olan *candida albicans* hem yalancı hif hem de gerçek hif oluşturarak dimorfik özellik göstermektedir (18).Kandida cinsi içindeki mayaların mikroskopik ve makroskopik özellikleri farklılık göstermez. Hepsi Saboraud Dekstroz Agar'da (SDA) 37° C'de 2-3 mm çapında, beyaz veya krem renginde düzgün yüzeyli veya göbekli mat ya da parlak koloniler oluşturlar (19).

İnsan vücudunda başta gastrointestinal sistem, orofarenks, vajen ve deri olmak üzere çeşitli bölgelerden kandida türleri izole edilebilir. Bu izolatların başında ise *candida albicanstürü* gelmektedir (20). Odds'un bir araştırmasına göre ağız boşluğundan izole edilen *candidaalbicans* oranı %1,9–41,4 arasında değişmektedir. Gastrointestinal sistem için bu oran %0–55 ve vajen için %2,2 – 68 arasındadır. *Candidaalbicans*'ı sıklık açısından izleyen *Candida tropicalis* en fazla orofarenksten, *Candidaglabrata* ise vajenden izole edilir. Hastanede yatan hastalarda ise kolonizasyonun, sağlıklı insanlara göre daha fazla olduğu gözlemlendi (19).

Kandidaenfeksiyonlarını arttıran sebepler arasında total parenteral nutrisyon (TPN), intravenöz kateterler, invazif girişimler, sitotoksik kemoterapötik kullanımı, transplantasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gösterildi (21).Ayrıca biyofilm oluşturma yeteneği sayesinde kandidalar, hem ilaçlara direnç kazanabilmekte hem de konak savunma mekanizmalarına karşı korunabilmektedirler (22).

2.2.1 Hücre sitoplazması

Kandidalar ökaryotik hücre organizasyonuna sahiptirler. Sitoplazmalarında zarla çevrili bir çekirdek; çekirdeğin içinde çekirdekçik ve linear kromozomlar bulunmaktadır. Hücresel elemanlar mitokondri, Golgi aygıtı, 80 S ribozomlar başta olmak üzere yağ, protein, karbonhidrat vezikülleri ve olgun hücrelerde vakuollerdir. Hücre duvarı ve hücre membranı ile bağlantılı olan hücre iskeleti komponentleri de sitoplazmada yer almaktadır (23; 24; 25).

2.2.2 Hücre membranı

Hücre membranı yaklaşık 7 nm kalınlığında, hareketli ve birçok molekülü üzerinde barındıran bir yapıdır (25). Moleküllerin iç ve dış ortamlara transferinde rol alan otoenzimler, kitin sentetaz gibi duvar komponentlerinin sentezinde rol alan enzimler (25) ile *C. albicans*' in morfogenezi için gereken sinyal iletiminde rol alan fosfolipaz C, adenilat siklaz, proteaz gibi enzimleri içerir. Ayrıca fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin, fosfatidil serin ve fosfatidil inozitol gibi fosfolipidler de hücre membranında bulunurlar (26). Membran lipidlerinin % 20'si steroldür ve bu sterollerin %95'i antifungal ilaçların en önemli hedefi olan ergosterol formundadır (26).

2.2.3 Hücre iskeleti

Kandida cinsi mayalarda hücre duvarı ve hücre membranı ile ilişkili; turgor basıncına karşı koyan, dinamik yapıda hücre iskeleti vardır. Hücre iskeleti mitoz/mayoz bölünme, tomurcuklanma, septum oluşumu ve protein kinaz gibi bazı enzimlerin sentezlenmesinde rol oynar. Hücre iskeleti elemanlarından mikrotübüller; membranın hareketliliğinde rol oynar, aktin; sitoplazmik akışkanlığı sağlar ve miyozin ise aktinle birlikte organellerin hareketliliğinde rol alırlar (27).

2.2.4 Hücre duvarı ve Antijenik yapı

Hücre membranının etrafında hücrenin bütünlüğünü koruyan ve çevre ile etkileşimini sağlayan sert hücre duvarı bulunmaktadır. Hücre duvarı yapısında bulundurduğu çeşitli bileşenler sayesinde moleküllerin hücre içine ve dış ortama transportunda, maya formundan hif formuna geçişte, adezyonda ve immunomodulator etkide rol oynar (23; 25; 28; 29; 6; 30). Hücre duvar bileşenlerinin

büyük kısmını oluşturan polisakkaritler üç ana grupta incelenebilir: β glukanlar, kitin, mannanlar (30).

Yapısında glukoz zinciri barındıran ve hücre duvarı polisakkaritlerinin %60'a (29) yakınına meydana getiren 1,3 β glukan ve 1,6 β glukan hücre duvar bütünlüğünden ve sertliğinden sorumludur. Kitin, hücre duvarının iç kısmında sitoplazma membranına yakın kısımda bulunur. Filamentöz mantarlarda hif formunun ana bileşeni olan kitin, kandida cinsi mayalarda tomurcuklanma, germ tüp oluşumu ve gerçek hif oluşumu ile ilişkilidir. Hücre duvar polisakkaritlerinin %40'ına (29; 30) yakınına oluşturan mannan, mannoprotein olarak proteinlerle kovalent bağlı şekilde bulunur. Mannoproteinler adhezyondan, diğer hücreler ile iletişimden ve bazı enzimatik reaksiyonlardan sorumludur. Ayrıca mannoproteinler major antijenik bileşiklerdir (25; 28; 29; 30).

Hücre duvar komponentinin geri kalanı protein ve lipidlerden oluşmaktadır. Protein ve polipeptid yapılar hücre duvarı polisakkaritlerine bağlanarak fosfoglikopeptid oligomerlerini ve polimerlerini oluşturur. Bunlardan en önemlileri N-asetil-glikoz-aminidaz, asit fosfataz, glukonaz ve proteinazdır (25; 28; 29; 30).

2.3 Risk Faktörleri

Maligniteler, immün yetmezlikler ve bağ dokusu hastalıkları olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, organ transplantasyonlarının daha fazla yapılması, uzun süren büyük cerrahi girişimlerin artması, yoğun bakım ünitelerinin gelişerek genel durumu bozuk hastaların daha uzun yaşatılabilmesi, geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanımının artması ve son olarak protez kullanımlarının yaygınlaşması sonucunda fırsatçı nozokomiyal infeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir. Fırsatçı nozokomiyal patojenler arasında ise en önemli yeri mantarlar aldı (31; 32; 33; 34; 35). Kandidemi gelişimiyle ilgili, çeşitli kaynaklarda belirtilen risk faktörleri aşağıdadır (31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40).

1. Gastrointestinal kolonizasyonun artması

- Antimikrobik kemoterapi (Kandidemi öncesi iki hafta içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı)
- Antiasit ve/veya H_2 reseptör blokörleri tedavi

- İleus
 - Diyareler
2. Parenteral hiperalimentasyon(önceki 30gün içinde intravenoz hiperalimentasyon) Hiperalimentasyonsızları intravaskülerhiperglisemik ortam sağlayarakandida İnfeksiyonlarının gelişmesini kolaylaştırır.
3. Sistemik konak savunmasının bozulması
- Kortikosteroid tedavisi (30 günden uzun süren 20mg/gün veya daha yüksek dozda prednizon tedavisi veya önceki 30 gün içinde kümülatif 700mg prednison verilmesi)
 - Nötropeni ($1000/\text{mm}^3$ altında nötrofil sayısı)
 - Diyabetes mellitus
 - Böbrek yetmezliği
 - Malign hastalıklar
 - Sitotoksik kemoterapi(önceki 30 gün içinde)
 - İmmün süpresif tedavi (tacrolimus, cyclosporine, azothiopine ve OKT3 gibi)
 - Hasarlı mukozal bariyer (kemoterapi ve radyoterapi sonrası maserasyona bağlı doku invazyonu gelişebilir).
4. İnvazif girişimler
- Santral venöz basınç kateterleri (CVP), üriner kateterler, arteriyel kateterler (İntravenoz yol kandidemi için en çok rastlanan giriş yollarından birisidir. Kandidemi için en önemli risk faktörü santral venöz yoldur).
 - Uzun süren cerrahi girişimler (önceki 2ay içinde özellikle abdominal ve kardiyak cerrahi öyküsü)
 - Endotrakeal tüp
 - Hemodiyaliz
5. Hastaya bağlı faktörler
- Yaş (İleri yaş veya prematurite)
 - Cinsiyet
6. Kan ürünü transfüzyonu

7. Yoğunbakım ünitesinde kalmak (yoğunbakım hastalarında hastane infeksiyonları diğer hastalara oranla 5-10 kat daha fazladır)



8. Kan biyokimyasındaki değişiklikler
 - Azotemi
 - Hiperglisemi (transplantasyondanönce gelişen ve insülin tedavisi gerektiren 2 haftadan fazla devam eden hiperglisemi)
9. Birlikte bulunan bakteriyemi veya diğer infeksiyonlar (öncesinde veya takip eden haftalar içinde bildirilmişherhangi bir infeksiyon öyküsü)
10. Graft Versus Host (GVH) reaksiyonu varlığı
11. Önceki 3 gün içerisinde antifungal profilaksi uygulanması

Bu risk faktorleri kandidemigelişme riski yüksek hastaların tanınmasını, dolayısıyla erken antifungal tedavi başlanmasınısağlar, fakat kandidemili hastalar benzer prognoz taşıyan homojen bir grup değildir. Genel olarak prognoz, predispozan faktörlerin sayısı ve derecesiyle ilişkilidir (41; 42).

Spesifik kandida türleri için multi varyant analizlerle saptanmış riskfaktörleri ise aşağıdadır (43; 44).

C.albicans

- Önceden antifungal kullanımı
- Solid organ transplantasyonu
- Herhangi bir nedenle cilt veya mukoza bütünlüğünün bozulması
- Yoğunbakım tedavisi altında olmak

C. tropicalis

- Nötropeni
- Hematolojik malignite

C. glabrata

- Önceden amphotericine B tedavisi görmek
- Hemodiyaliz
- Abdominal cerrahi
- Diabetes mellitus

C. krusei

- Önceden fluconozole tedavisi görmek
- Nötropeni
- Kemik iliği transplantasyonu
- Gastrointestinal kolonizasyon

C.parapsilosis

- Önceden fluconozole tedavisi gormek
- Hiperalbuminemi
- İntravasküler araç bulunanlarda (*C. parapsilosis* ile TPN ve CVP kateterleri arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda defalarca tanımlanmıştır).

2.4 Kandida Türleri

2.4.1 *Candida albicans*

Candida albicans için bugüne kadar 100 farklı isim kullanıldı. (9). Çeşitli kandida türlerinin isimleri değiştirilmişken *C. claussenii* ve *C. langeronii* türleri de *C. albicans* ile birleştirildi. *C. dubliniensis* türü farklı blastokonidia ve klamidospore yapıları nedeniyle *C.albicans*'tan ayrıldı(45). Germ tüp formasyonu ve klamidospore formasyonu *C.albicans* identifikasyonunda en önemli morfolojik kriterlerdir (46). *C. albicans*'ın tüm klinik izolatları diploid yapıdadır (9). Tüm kandidiazis olgularında en çok izole edilen tür *C. albicans*'tır.

2.4.2 *Candida glabrata*

Candida glabrata ilk olarak Anderson tarafından 1971'de *Cryptococcus glabrata* olarak adlandırıldı. Lodder ve de Vries 1938'de *Torulopsis glabrata* adını verdi. Türlerin kökenlerine göre sınıflandırılması diğer kandida türlerinde olduğu gibi *torulopsis* türlerinin psöдохif oluşturamaması temeline dayanır. Ancak bu kriter *C. glabrata* türünün hatalı isimlendirilmesine yol açtığı için uygun değildir (47). Meyer ve Yarrow 1978'de bu türü ovoid yapısı ve psöдохif oluşturamaması nedeniyle *C. glabrata* olarak isimlendirildi.

2.4.3 *Candida tropicalis*

C. tropicalis'e bugüne kadar 58 farklı isim verildi. Son olarak Berkhout 1923'te bugünkü ismi olan *C. tropicalis* olarak adlandırıldı(9). *C. tropicalis* germ tüp negatiftir ve klamidospore oluşturmaz. Diploid Asomiyetes benzeri mayadır (47).

2.4.4 *Candida parapsilosis*

Koloni morfolojisi *C. albicans* türüne benzer ancak mikroskopik olarak çarpık veya kıvrık kısa psöдохif görüntüsü vardır ve bazen büyük hifal unsurları ile dev hücreler olarak adlandırılır (45).

2.4.5 *Candida krusei*

C. krusei kolonileri Sabouraud Dekstroz Agarda *C. albicans* ve diğer kandida türlerinin oluşturduğu kolonilerine benzer ancak Cornmeal-Tween 80 agarda uzamış blastokonidyalara psöдохif oluşturması, çapraz (birbirine girmiş) kibrit çöpü veya ağaç dalı görüntüsü ile ayrılır (9; 45). *C. krusei* türü flukonazole doğal dirençlidir.

2.4.6 *Candida lusitanae*

Bu tür ilk olarak Portekiz'de sıcakkanlı hayvanların sindirim kanalından izole edildi. *C. lusitanae* 1979'dan beri insanlarda kan, idrar ve solunum sisteminde fırsatçı patojen olarak değerlendirildi(9). *C. lusitanae* türü *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* türlerine benzer ancak sellobiyozu fermente edebilmesi ve ramnozu sindirebilmesi ile bu türlerden ayrılır (45). *C. lusitanae* genellikle düşük virulanslı bir mayadır ve amfoterisin B'ye direnç gösterebilmektedir (46).

2.5 Laboratuvar Tanı

2.5.1 Kültür

Lezyonlu bölgeden alınan örnekten kandida suşlarının izolasyonuna dayanır. Yöntem steril eküvyonun lezyonlu doku üzerine sürülerek örneğin alınması ve kültür besiyerlerine (Sabouraud Dekstroz Agar gibi) inokülasyonunu içerir (48).

Imprint kültür: Bu yöntemde yaklaşık 2.5 cm² ebatında steril köpük pedler kullanılmaktadır. Bu pedler Sabouraud buyyon gibi bir sıvı besiyerine daldırıldıktan sonra lezyonlu bölgeye 30 sn kadar tatbik edilir ve sonra kültür için uygun besiyerine inoküle edilir (49).

Kandidalar için en çok tercih edilen izolasyon besiyeri, düşük pH' ısı nedeniyle birçok bakterinin üremesini baskılayan ve sadece kandida üremesini sağlayan Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyeridir. SDA içerisinde, çeşitli antibiyotiklerin varlığı da, selektiviteyi arttırmaktadır (50).

Tipik olarak SDA, aerobik ortamda 37°C' de 24-48 saat inkübe edilir. Kandidalar SDA'da krema, macun kıvamında ürer ve 'S' koloni oluşturur. Bu yöntemde tür düzeyinde ayırım yapılamaz (Baveja 2010). Tür ayırımı için spesifik besiyerlerine ihtiyaç duyulmaktadır (49).

Son yıllarda kandida türlerinin, koloni yapısı ve renk oluşturması gibi spesifik ayırımında kullanılmak üzere farklı besiyerleri geliştirildi. Bu gibi besiyerlerinin avantajı, bir enfeksiyona neden olan birden fazla kandidatürünün ayırt edilebilmesi ve buna göre uygun antifungal tedavinin seçilmesine olanak sağlamasıdır (50). Bu besiyerleri arasında Pagano-Levin agar, kromojenik agar (CHROMagar Candida, Albicans ID, Fluroplate, Candichrom albicans gibi) örnek olarak gösterilebilir (49).

Pagano-Levin agar, trifeniltetrazolyum klorid redüksiyonuna bağlı olarak, kandidalar arasında ayırım yapabilme olanağı sağlar. Besiyerinde diğer kandidatürleri pembe renkli koloni oluştururken, *C. albicans*'ın solgun renkli koloni oluşturduğu görülür. Pagano-Levin agar, SDA'ya benzer sensitivite gösterir ancak örnek içerisinde birden fazla kandida türünü tespit edebilmesi ile SDA'dan üstündür (51). Albicans ID ve Fluroplate, *C. albicans*'ın identifikasyonunda kullanılabilirken (52) CHROMagar Candida ile koloni yapısı ve rengi belirlenebilmekte ve *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* türlerinin identifikasyonu sağlanabilmektedir (53).

CHROMagar Candida besiyeri *C. dubliniensis* türünün (54), *C. albicans*'tan ayırımını mümkün kılmaktadır. CHROMagar Candida besiyerinde *C. dubliniensis* kolonileri, *C. albicans* kolonilerine göre daha koyu yeşil renkte görülür. Ancak bu iki türün ayırımı için CHROMagar kullanıldığında, izolatların pasajı ve stoklanması mümkün olmamaktadır. *C. dubliniensis*'in üremesi 45°C'de mümkün olmadığı için bu yöntem, bu iki türün ayırımında son zamanlarda alternatif bir yol olarak ortaya kondu (55).

2.5.1.1 Türlerin İdentifikasyonu

Mayaların, primer kültür ile identifikasyonu, izolatların morfolojik ve fizyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak çeşitli testler ile doğrulanabilir.

Morfolojik kriterler: Germ-tüp testi standart bir laboratuvar yöntemi olup, *C. albicans*'ın identifikasyonunda kullanılır. At serumuna yapılan pasajlarda, 37°C' de 2-4saat içerisinde germinasyon tüpünün görülmesi esasına dayanır. *C. albicans* izolatlarının yaklaşık %95'i germ tüp oluştururken, *C. stellatoidea* ve *C. dubliniensis* türlerinin de germ tüp pozitif olduğu bildirildi(49). *C. albicans* ve *C. dubliniensis*, diğer türlerden klamidospor olarak bilinen morfolojik üremeleri ile de ayrılır. Klamidosporlar, Corn Meal Agar gibi zengin olmayan besiyerlerinde kültür izolasyonunu takiben sferik yapıları ve hiflerin terminal bölgesinden üremesiyle karakterizedir. İzolatlar besiyerine inoküle edildikten sonra ekim yapılan bölgenin üzeri steril bir lam ile kapatılır. Plaklar 37°C'de, 24-48 saat inkübe edilir ve klamidospor varlığı yönünden mikroskopta incelenir (50).

2.5.1.1.1 Biyokimyasal identifikasyon

Kandida türlerinin biyokimyasal identifikasyonu, büyük ölçüde karbonhidrat kullanımı esasına dayanır. Rutin testlerde, test izolatlarının kültürü, karbon içermeyen bir agar besiyerinde yapılır. Karbonhidrat çözeltileri ekim yapılmış agar içerisinde açılan kuyucuklara konur ya da agar yüzeyine yerleştirilen filtre kâğıtlarına emdirilir. Karbon kaynağının etrafındaki üreme, karbonhidrat kullanımının göstergesidir. Aynı prensiple çalışan ticari sistemler de mevcut olup, bir test stripinde hazır plastik kuyucuklara numunelerin yerleştirilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Her kuyucuktaki üreme bulanıklık ve renk değişikliğinin okunmasıyla değerlendirilir. Test sonuçlarından elde edilen sayısal kodlar ile araştırılan organizmaların identifikasyonu için veri tabanı oluşturulur (56).

2.5.2 Kültür Dışı Tanı Yöntemleri

2.5.2.1 Serolojik Testler

Fungal serolojik testler genellikle fikir verici ya da kültür ve histopatolojik bulguları destekleyici özelliktedirler. Mantar enfeksiyonlarında serolojik testlerin kullanımı özellikle kandida enfeksiyonlarının tanısına yönelik olarak yoğunlaştı(57).

Derin kandidoz kuşkusunda kandida antikor ve antijenini aramaya yönelik serolojik testler kullanılmaktadır. Ancak bu testler, özgüllük ve duyarlılıkları sınırlı olduğundan dikkatle yorumlanmalıdır. Presipitin testi ile mannan ve somatik antijenler kullanılarak antikorlar aranır. Ancak tek bir test ile mukozadaki kolonizasyon veya yüzeyel enfeksiyona bağlı olarak oluşmuş antikorlar, derin kandidozdan oluşmuş antikorlardan ayırt edilemezler (14).

Özellikle immunsuprese hastalarda presipitin testleri güvenilir sonuç vermediğinden bu gibi hastalarda kanda dolaşan *C.albicans* mannan antijeni aranabilir. Hücre duvarı maddesi mannan derin kandidozlu hastaların serumunda lateks partikül aglütinasyon testi ile düşük düzeyde saptanmaktadır. Ancak mannan dolaşımdan hızla uzaklaştırıldığından, hastadan arka arkaya alınan çok sayıda kan rneği ile testin yenilenmesi gerekebilir (14).

Kandida mannanına karşı oluşan antikoru saptayan testler, antijen seviyelerini saptayan testlerle birlikte değerlendirildiğinde maksimum düzeyde fayda sağlanabilir. Çünkü hastalığın seyri sırasında antikor ve antijen düzeyleri birbiri ile ters orantılı olabilir (14).

2.5.2.2 Moleküler Testler

Mikoloji laboratuvarlarında moleküler yöntemlerin kullanılma amacı; patojen mantarın klinik örnekte (kan, doku, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve diğer vücut sıvıları) kültürü yapılmadan önce saptanması veya geleneksel yöntemlerle kültürde üretilmiş olan mantarın hızlı tanımlanmasıdır (58).

Günümüzde klinik örneklerde mantara spesifik nükleik asitlerin direkt olarak saptanması amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) uygulamaları, mantar enfeksiyonlarının hızlı tanısı için büyük mit vermektedir (14; 58). Dolaşımdaki

kandida genomunun PZR ile saptanabilmesinin yanı sıra tür düzeyinde de tanımlama yapılabilmektedir (27).

Mirhendi ve arkadaşları 2006 yılında yayınlamış oldukları bir çalışmada, PZR ürünlerinin bir restriksiyon enzimi ile kesilmesi sonucu *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. krusei* gibi patojen mayaların tanısının yapılabildiği gösterildi(59).

Bunların yanında, özellikle “Real TimePZR” teknolojisindeki son gelişmeler ümit verici görünmektedir (27; 60).

2.5.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz zincir reaksiyonu, spesifik bir DNA parçasının kopyalarının primerler tarafından yönlendirilerek, enzimatik olarak selektif amplifikasyonuna imkan veren in vitro bir yöntemdir (61; 62).

PZR tıbbi araştırma alanlarının birçoğunda önemli kullanım imkânı bulmuştur. Özellikle mikrobiyolojide birçok mikroorganizmanın direkt tanısında oldukça başarı sağlamaktadır (61). Klinik örneklerden PZR ile kısa sürelerde *C. albicans*’ı tanımlayan yöntemlerde geliştirildi(63).

PZR’nin temel bileşenleri, hedef DNA molekülü, DNA polimeraz enzimi, primerler, dNTP karışımı, tampon ve MgCl₂ şeklinde sıralanabilir (62).

PZR temel olarak tekrarlayan üç aşamalı bir döngü içerir, bunlar;

- a. Denatürasyon,
- b. Primer Bağlanması (Annealing),
- c. Uzama (Extension) (61; 62; 64).

Temel PZR çeşitleri şu şekilde sıralanabilir;

- Hot-Start PZR,
- Multipleks PZR,
- Nested PZR,
- Geri (Revers) Transkripsiyon PZR (RT-PZR),

- Broad-Range PZR,
- Arbitrarily Primed PZR,
- Niceliksel (Kantitatif) PZR,
- Real-time PZR (62; 64).

2.6 Kandida Türlerinin Neden Olduğu İnfeksiyonlar

Kandida türleri, mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar çeşitli infeksiyonlara yol açabilirler. İnfeksiyonlar klinik olarak kutanöz ve mukozal, kronik mukokutanöz ve sistemik kandidoz olmak üzere başlıca üç tipte incelenmektedir (26).

Mukokutanöz kandida infeksiyonları çoğunlukla hücresel immün defektlere; sistemik infeksiyonlar ise genellikle nötropeniye bağlıdır. Bu nedenle, AIDS hastalarında sıklıkla ağız veya özofagus kandidozu görülmeye karşılık, kandida türlerinin sistemik yayılımına pek rastlanmaz. Sistemik yayılım nötrofil sayısındaki düşüş ile ilişkilidir (65).

2.6.1 Kutanöz ve Mukozal Kandidoz

Yüzeyel (kutanöz veya mukozal) kandidoz kandidanın lokal sayısında bir artış ile ortaya çıkar, maya ve yalancı hifler aracılığıyla invazyon sonucu deri veya epitele zarar verir. Kutanöz kandida infeksiyonları travma, diyabet, AIDS, gebelik, genç veya ilerlemiş yaş, doğum kontrol hapları, kortikosteroidler veya antibiyotiklerle sağaltım, kan glukoz düzeyinin yüksekliği, hücresel immün yetmezlik, endokrin dengesizlik ve derinin uzun süre nemli kalması gibi bazı koşullar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (66).

2.6.2 Ağız Kandidozu

Bu tablo dil, dudaklar, diş etleri, damak gibi mukozal yüzeyler üzerinde kremsi, beyaz renkte, yama tarzında yerleşmiş ağrılı psödomembranöz lezyonlar şeklindedir. Membranlar yerlerinden kaldırıldığında eritemli, kanamalı yüzeyler gözlenir (66). AIDS'li hastaların hemen hemen tamamında oral kandidoz görülmekte olup, AIDS'i tanımlayıcı bir durum olarak kabul edilmektedir. En sık karşılaşılan etkenler *C. albicans* ve *C. dubliniensis* olup, genellikle AIDS'in geç evrelerinde (CD4 T hücre sayısı <400 hücre / μ l) ortaya çıkmaktadır (65; 67).

2.6.3 Özofagus Kandidozu

En sık disfaji, yutma sırasında tıkanma hissi ve göğüs ağrısı gibi semptomlara yol açar. Sıklıkla oral kandidozun yayılımı ile ilişkili olup AIDS hastaları ve immün sistemi zayıflamış kişilerde görülür. Lösemi ve lenfoma olgularında kendisine çoğunlukla mide ve ince bağırsak tutulumu da eşlik eder. Kesin tanı endoskopik görünüm ve alınan biopsi materyali ile konur (68; 69; 70).

2.6.4 Sindirim Sistemi Kandidozu

Gastrointestinal sistemde mide tutulumu, özofagustan sonra ikinci sıklıktadır. Kandida türleri, özellikle gastrik ülser gibi önceden varolan gastrik lezyonların bulunduğu bölgelere yerleşir ve infeksiyon yalancı membranlar şeklinde seyreder (68).

2.6.5 Vulvovajinal Kandidoz

Vajinal mukoza sık karşılaşılan bir infeksiyon bölgesi olup, kadınların %75'i yaşamları boyunca en az bir kez bu infeksiyonu geçirirler. İritasyon, kaşıntı ve akıntının eşlik ettiği vulvovajinit mikrobiyal flora ve lokal pH'nın değişmesine neden olan gebelik, diyabet, antibiyotik sağaltımı ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkilidir. Vulvovajinal kandidozların %80'inden *C. albicans*'ın sorumlu olduğu, onu *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in izlediği bildirildi(66; 71; 72; 69).

2.6.6 Deri Kandidozu

Eritematöz vezikül püstüller lezyonların bulunduğu kaşıntılı bir döküntü şeklinde ortaya çıkan bu infeksiyon genellikle obez, diyabetik ve suyla sık temas eden kişilerde yaygındır (66; 72).

Kandida türleri, tırnak ve tırnakla birlikte çevresindeki yumuşak dokuyu da infekte ederek onikomikoz ve paroniki'ye neden olurlar. Bu tabloya en sık yol açan türler *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'dir. Tırnak çevresinde ağrılı, kırmızı kabarcıklarla karakterize lezyonlar mevcut olup, tırnak sertleşir, kalınlaşır ve oluklu bir görüntü alır (66; 72).

2.6.7 Kronik Mukokutanöz Kandidoz

Kronik Mukokutanöz Kandidoz(KMK); lökosit fonksiyonu veya endokrin sistemle ilgili çok sayıda genetik kusur ile ilişkili deri ve mukoz membranlarda Candida türlerinin oluşturduğu kronik, dirençli ve fırsatçı bir enfeksiyondur. Nadir görülen bu enfeksiyon erken çocuklukta başlar ve T-lenfositlerin kandidaantijenlerine yeterli immun yanıt oluşturmamasından kaynaklanmaktadır(66; 72; 67).

2.6.8 Sistemik Kandidoz

Sistemikkandidoz,kandida türlerinin hematojen yayılımından kaynaklanmakta olupkandidemiye izleyen bir tablodur. Kandidemi, kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın, enfeksiyon belirtisi ve bulguları olan bir hastada en az bir ya da daha fazla kan kültüründe kandida üremesi anlamına gelmektedir. Sistemik kandidoz,kandida'nın kan dolaşımına girdiği, fagositik konak savunmalarının mayanın çoğalması ve yayılmasını önlemede yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkar ve etkenin kalp (perikardit, miyokardit, endokardit), meninksler (menenjit), idraryolu (ürettrit, sistit), deri, göz, karaciğer ve dalak gibi derin dokulara yerleşmesi ile sonuçlanır (66; 26; 14).

Sistemik kandidoz kortikosteroid veya diğer immün sistemi baskılayıcı ilaçlar ile uzun süreli sağaltım, lösemi, lenfoma, aplastik anemi gibi hematolojik hastalıklar veya kronik granülatöz hastalık ile yakından ilişkilidir (66).

Sistemik kandidoz, olguların çoğunda gastrointestinal veya genitoüriner kanaldan kaynaklanan endojen bir enfeksiyon olmakla birlikte, kalıcı bir kateterin kontaminasyonu sonucu da oluşabilir. Kateterin bağlama yerine veya lümenine ulaşan organizmalar kateter lümeninde biyofilm oluşturabilir ve ardından da dolaşıma geçer (72)

2.7 ANTİFUNGAL MADDELER

İlk olarak 1940'lı yılların başlarında bildirilen antifungal maddelerin günümüze kadar yavaş gelişme göstermesinin başlıca nedenleri, yüksek toksik özellik taşımaları, faz çalışmalarının uzun sürmesi ve yüksek maliyetleridir. Ancak son dönemlerde hazırlayıcı faktörlerin varlığında artan mantar infeksiyonları için duyulan antifungal tedavi ihtiyacı ve dirençli suşların ortaya çıkması yeni antifungal ilaçların geliştirilmesini hızlandırdı.

Günümüzde kullanılan antifungal maddeleri beş ana grup altında toplamak mümkündür.

2.7.1 Polyenler

Polyen grubu antifungallerde yaşamı tehdit eden ve sistemik mikozların tedavisinde kullanılan amfoterisin B (ve lipid formları) ile topikal olarak kullanılan nistatin ve natamisin (pimarisin) bulunmaktadır (72; 73).

Polyen grubu antifungaller en önemli hücre membran sterolü olan ergosterole bağlanarak hücre membran yapısını, dolayısıyla hücrenin ozmotik bütünlüğünü bozarlar (72; 74).

Sistemik mikozların tedavisinde altın standart olarak kabul edilen amfoterisin B nefrotoksik etkilidir. Bu sebeple nefrotoksik etkisi az ve böbreklerden atılım hızı yavaş olan lipid formları (amfoterisin B lipid kompleksi, kolloidal dispersiyon ve lipozomal amfoterisin B) geliştirildi(74; 75). Amfoterisin B'nin etki spektrumu geniştir. Birçok kandida türü, *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* gibi birçok patojen mantara etkilidir. Ancak *Candida guilliermondii*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *S. prolificans* ve *C. lusitaniae*'nin amfoterisin B'ye direnç geliştirdiği belirtildi(72; 76; 77).

Etki mekanizması ve etki spektrumu amfoterisin B'ye benzeyen nistatin topikal kullanılan bir antifungal maddedir. Sistemik kullanım amaçlı olarak lipozomal formu geliştirildi(72).

Streptomyces natalensis'ten elde edilen natamisin (pimaricin) yüzeyel fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan topikal bir antifungal maddedir ve yemek endüstrisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (73; 78).

2.7.2 Antimetabolitler

Mantar hücreesindeki DNA, RNA ve protein sentezine etki ederler. Antimetabolit olarak işlev gören tek antifungal flusitozindir (5-fluorositozin, 5-FC).

Flusitozinin antifungal etki spektrumu *Candida spp*, *C. neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve bazı esmer küfler ile sınırlıdır. Ayrıca in vitro ortamda *Rhodotorula spp*'ye karşı anlamlı antifungal etki göstermektedir. Direnç geliştirmesine karşı tek başına kullanımı önerilmez; amfoterisin B ile kombine olarak kriptokokal menenjit tedavisinde kullanımı tavsiye edilir (72; 79).

2.7.3 Alilaminler

Alilaminler, sistemik etkili terbinafin ve topikal etkili naftifini içeren gruptur. Skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol biyosentezinin azalmasına neden olurlar(72).

Terbinafin geniş etki spektrumuna sahip lipofilik bir antifungal maddedir. Dermatofitler başta olmak üzere, *Malassezia furfur*, *Candida spp*, *Aspergillus spp* ve *Sporothrix schenckii*'ye etkilidir (72).

Topikal bir alilamin olan naftifin yüzeyel mikozların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Fungisidal etkili, geniş spektrumlu bir antifungaldir. Dermatofitlerin yanı sıra *Candida spp*'ye ve *Aspergillus spp*'ye etkilidir (80).

2.8 Ekinokandinler

İlk ekinokandin olan silofunginin geliştirilmesinin üzerinden uzun zaman geçmesine rağmen, klinik kullanımda olan anidulafungin, kaspofungin, mikafunginin geliştirilmesi son dönemlere rast gelmektedir (72).

Ekinokandinler seçicilik gösteren antifungal maddelerdir. Memeli hücrelerinde bulunmayan fakat mantar hücre duvarının önemli bir bileşeni olan 1,3- β -glukan sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Bu bağlamda ekinokandinlerin etki

spektrumu hücre duvar bileşiminde 1,3-β-glukanın baskın olduğu kandida ve aspergillus türleri ile sınırlıdır. Ekinokandinler kandida türleri üzerinde fungisidal, aspergillus türleri üzerinde fungisitik etki gösterirler(72; 76; 79; 81).

Ekinokandinlerin kullanımda tercih edilmesinin diğer bir sebebi ise azol ve polyenlere dirençli türlere (özellikle *Candida spp*'ye) karşı etkinliğinin mükemmel olmasındandır (72; 81).

2.8.1 Azoller

Azol grubu antifungal maddeler kimyasal yapılarındaki farklılıklara göre imidazoller ve triazoller olarak ikiye ayrılırlar. Bütün azol grubu bileşikler lanosterolü ergosterole çeviren sitokrom P-450'ye bağımlı 14-α- demetilaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Bu etki kullanılan azole veya etken organizmaya göre fungistatik ya da fungisidal şekilde olabilir (72; 76; 77; 81).

2.8.2 İmidazoller

Azol halkasındaki adet nitrojen içeren antifungaller imidazol olarak adlandırılır. İmidazoller içinde yalnızca ketokonazol sistemik etkinliğe sahiptir. Etki spektrumu triazol grubu ilaçlara göre daha az olsa da *Candida spp*, *C. neoformans*, *Malassesia* türlerine etkilidir. Bifonazol, klotrimazol, oksikonazol, sulkonazol, terkonazol ve tiokonazol topikal kullanımda olan imidazollerdir(72; 79; 81).

2.8.3 Triazoller

Azol halkasında üç adet nitrojen içeren antifungaller triazol olarak adlandırılırlar. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, ravukonazol ve posakonazol triazol grubuna dâhil sistemik antifungallerdir (72).

2.8.3.1 Flukonazol

Toksisitesinin düşük olması, etki spektrumunun geniş ve uygulanabilirliğinin kolay olması sebebiyle yaygın bir kullanım alanına sahip olan flukonazol, özellikle kandidiyaz tedavisinde kullanılır. Suda çözünen bir bileşik olması, midedeki gastrik asit seviyesinden etkilenmemesi ve sinir sistemi dâhil tüm organ ve dokulara yayılabilmesi kullanımı açısından avantaj sağlamaktadır (72; 81).

Flukonazolün *Candida spp*'ye karşı kullanımı yaygın ve etki seviyesi yüksek olsa da, *C. kruseii*'nin flukonazole intrensek dirençli olduğu bilinmektedir (82). Ayrıca kandida cinsi mayalar arasında en sık izole edilen beş etkenden ikincisi olan *C. glabrata*'nın doza bağlı duyarlı olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmektedir (77; 81; 83). Bunlara ek olarak bazı *C. albicans* suşlarında uzun süre kullanıma bağlı olarak kazanılmış direnç tespit edildi(72). Kandidacinsi mayalar dışında *Cryptococcus neoformans*, *Dermatofitler*, *Trichosporon* türleri, *Histoplasma capsulatum* ve *Coccidioides immitis*'e etkilidir (72).

2.8.3.2 Itrakonazol

Itrakonazol, *Candida spp* (flukonazole dirençli *Candida krusei* ve *C. glabrata* suşlarının bir kısmına da dahil), *C. neoformans*, *Aspergillus spp.*, dermatofitler gibi yaygın etkenlere, ayrıca *C. immitis*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *P. marneffei*, *S. schenckii* gibi ender rastlanan difazik mantarlara etkilidir. Flukonazole dirençli *Aspergillus spp* üzerine etkisi önemli bir avantajıdır. Fakat *Aspergillus fumigatus* ve *A. nidulans*'ın itrakonazole dirençli olduğu rapor edildi(72).

2.8.3.3 Vorikonazol

Geniş spektrumu olan ikinci kuşak triazoldür. Flukonazole dirençli kandida izolatlarına, itrakonazole dirençli *A. fumigatus*, amfoterisin B'ye dirençli *A. terreus*'a etki etmesi vorikonazolün klinik açıdan önemini arttırmaktadır (72; 76; 77; 81). Vorikonazolün antifungal aktivitesi *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Scedosporium* gibi filamentöz mantarlar için fungisidaldir. Ayrıca, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı fungisidal etki göstermezken; *C. kruseii*'ye karşı fungisidal etkilidir (72; 81).

2.8.3.4 Posakonazol

Itrakonazolün analogu olan ikinci kuşak triazol posakonazolün etki spektrumu geniştir. Lipofilik bir antifungal madde olan posakonazol *Zygomycetes*, *Aspergillus* türleri ve *P. boydii* için fungisidaldir (72; 77; 81).

2.8.3.5 Ravukonazol

Etki spektrumu geniş olan 2. kuşak triazoldür. *Zygomycetes* hariç birçok maya ve küfe etkilidir. Toksik özelliği flukonazole benzer şekildedir ve tedavide flukonazolden daha etkindir (72; 81).

2.8.3.6 Albakonazol

Geniş spektrumlu ikinci kuşak triazoldür. *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, ve *Aspergillus spp*'ye etkilidir. Diğer azollerle çapraz direnç oluşturma potansiyeli en önemli dezavantajıdır (72).

Tablo 1:Sistemik etkili antifungal ilaçların spektrumu ve etki dereceleri

	AMB	FC	KTZ	ITZ	FCZ	VCZ	ECH
<i>C.albicans</i>	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
<i>C.glabrata</i>	+++	++++	++	++	++	+++	++++
<i>C.parapsilosis</i>	++++	++++	+++	++++	++++	++++	+++
<i>C.tropicalis</i>	+++	++++	+++	+++	++++	++++	++++
<i>C.krusei</i>	++	+	+	++	0	++++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++++	+++	+	++	+++	++++	0
<i>Aspergillus spp</i>	++++	0	+	++++	0	++++	+++
<i>Fusarium spp</i>	+++	0	0	+	0	+++	0
<i>Zygomycetes</i>	++++	0	0	0	0	0	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++++	0	++	++++	+	++++	++
<i>Coccidioides immitis</i>	++++	0	++	++++	++++	++++	++
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++++	0	++	++++	++	++++	++
<i>Penicillium marneffii</i>	++++	0	++	++++	++	++++	
<i>Sporothrix schenckii</i>	++++	0	++	++++	++		
Esmerküfler	++++	+	++	++++	+	++++	0

AMB, amfoterisin B; FC, flusitozin; KTZ, ketokonazol; ITZ, itraconazol; FCZ, flukonazol; VCZ, vorikonazol; ECH, ekinokandinler (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin) 0, etkili değil veya önerilmez; +, nadiren etkili; ++, orta düzeyde etkili; +++, güvenli düzeyde etkili bazen dirençli; +++++, çok etkili direnç nadir ya da tanımlanmamış.

2.9 Antifungal Direnç Mekanizmaları

1990’lardan itibaren mantar infeksiyonlarında artış gözlemlendi. Bu artış yeni antifungal maddelerin araştırılmasını ve üretimini hızlandırdı. İnfeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungal maddelerin sınırlı sayıda olması, direnç problemini de beraberinde getirdi(84; 85; 86).

İki tip dirençten biri olan intrinsek direnç (primer direnç), suşun veya türün karakteristik mirası olarak tanımlanırken; uzun süreli antifungal tedavi sonucunda gelişmesi kazanılmış direnç (sekonder direnç) olarak tanımlanmaktadır (84; 85). Antifungal direnç, antibakteriyel direncin tersine ilacın yapısında değişiklik oluşturma prensibine dayanmaz. Antifungal direnç oluşturma mekanizmaları, dışarı atım pompaları, hedef değişiklikleri ve antifungal maddenin hedef bölgeye girişinin azaltılması şeklinde tanımlanır. Antifungal direnç genleri, antibiyotik direnç genleri gibi hücreler arasında aktarılmaz (72; 84).

C. krusei bazı azollere karşı primer dirençlidir. Buna ek olarak *C. glabrata*’nın birçok suşu da bazı azollere karşı primer dirençli veya doza bağlı duyarlıdır (87).

1980’lerden itibaren azollerin kandidiyaz tedavisinde düşük dozlarda uzun süreli kullanılması sekonder direncin gelişmesini beraberinde getirdi. Sekonder direnç gelişimine özellikle AIDS’li hastaların oral kandidiyaz tedavilerinde rastlanmaktadır (72; 84).

2.10 Azollere Karşı Geliştirilen Direnç Mekanizmaları

2.10.1 Ergosterol biyosentezindeki değişiklikler

Azol türevi antifungaller ERG11 geninin (Erg11p) ürünü olan 14- α -demetilaz enzimine etki ederler ederler. Erg11p’deki bir bozulma metil grubunun enzimden ayrılmamasına sebep olmaktadır. Bu durumda hücre membranında ergosterol yerine lanosterol birikir ve mantar hücrelerinde membran bütünlüğü bozulur (85; 86; 88).

2.10.2 ERG11’de değişiklikler

ERG11 genindeki nokta mutasyonu, genin fazla salınımı, gen amplifikasyonu ve gen değişimi *C. albicans*’ın dirençli hale geçmesini sağlayabilir (87).

ERG11 genindeki nokta mutasyonu sonucunda duyarlı bir suşun dirençli hale geçmesi ile ilgili çalışmalar vardır (89; 90). Bu çalışmalar mutasyonların aktif kısımda, aktif yan yol kanallarında ve değişken kısımda olduğunu bildirmektedir. Ayrıca ERG11 geni üzerinde sessiz mutasyonlar da bildirildi.

ERG11 geni *C. krusei*'nin flukonazole primer dirençli olmasının sebeplerinden biridir. Erg11p²'nin aktif olduğu *C. krusei*'de flukonazole direnç, *C. albicans*'a oranla 24-46 kat daha fazladır (84).

2.10.3 Antifungal girişi ve metabolizması

Mantar hücresindeki antifungal birikimi; antifungalın içeri alınması, dışarı atılması ve antifungalın metabolize edilmesi arasındaki denge ile ilgilidir. Hücre içine birikim hücrenin enerjisine, canlılığına ve ortamın pH ve sıcaklığına bağlıdır. Ayrıca hücre membranının permeabilitesi ve hücre duvarındaki ergosterol miktarı ile ilişkilidir (84; 85; 86).

Mantar hücrelerinde iki ayrı efluks pompası vardır. Bu pompalar her iki yönde molekül transferi yapan ATP binding cassette transporters (ABCT) ve Major Facilitators (MF) olarak tanımlanırlar. Her iki pompa da hücreye toksik olan molekülleri dışarıya atabilirken, ABCT hem hidrofobik hem lipofilik molekülleri (azol gibi); MF ise hidrofobik moleküller (tetrasiklin gibi) dışarı atabilmektedir (85; 86).

2.11 Antifungal Duyarlılık Testleri

Antifungal direncin izlenmesi ve sağaltımın yönlendirilmesi amacıyla antifungal duyarlılık testlerinin kullanımı ve önemini arttırdı. Antifungal duyarlılık testleri dilüsyon, agar difüzyon ve diğer yöntemler olmak üzere üç grupta toplanmaktadır. En sık kullanılan antifungal duyarlılık testleri makrodilüsyon, mikrodilüsyon, kolorimetrik mikrodilüsyon, disk difüzyon ve E test yöntemleridir. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi mayalar için makrodilüsyon ve mikrodilüsyon (M27-A3), disk difüzyon (M44-A2); küfler için makrodilüsyon ve mikrodilüsyon (M38-A2) ile disk difüzyon (M51-A) duyarlılık testleri için referans yöntemler geliştirildi. Ayrıca EUCAST

Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi tarafından mayalar ve küfler için benzer mikrodilüsyon yöntemleri geliştirildi.

In vitro antifungal duyarlılık testleri; inokulum miktarı ve hazırlama şekli, besiyeri içeriği ve pH'sı, inkübasyon sıcaklığı ve süresi ile MİK değerinin saptanmasında kullanılan kriterler de dâhil olmak üzere birçok teknik değişkenden etkilenmektedir (91).

2.11.1 Dilüsyon Temeline Dayalı Testler

2.11.1.1 Makrodilüsyon Yöntemi

Sıvı makrodilüsyon testleri, tüm antifungal ilaçların çalışılması için yeterli olup, bu testlerin az sayıda uygulandığı küçük laboratuvarlar için uygundur.

35°C'de 48 saat çalkalamadan yapılan inkübasyon sonrasında, tüpte oluşan bulanıklık ya da üreme görsel olarak derecelendirilir. AmB için, görülebilir herhangi bir üreme oluşumunu engelleyen en düşük konsantrasyon, MİK değeri olarak kabul edilir. Azoller ve 5-FC için, üreme kontrolüne göre, üremeyi %80 oranında azaltan en düşük ilaç konsantrasyonu MİK değeri olarak tanımlanır (91; 92).

2.11.1.2 Mikrodilüsyon Yöntemi

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi, antifungal duyarlılık testleri içinde kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan ve CLSI alt komitesi tarafından önerilen ilk yöntemdir. Mikrodilüsyon yöntemiyle tutarlı MİK sonuçları elde edilebilmektedir ve bazı ilaçlar için elde edilen MİK değerlerinin laboratuvarlar arası uyumu, makrodilüsyon ile elde edilenlere göre daha yüksektir. Mikrodilüsyon testi, steril, 96 kuyucuklu U tabanlı mikrodilüsyon plaklarında uygulanır. RPMI 1640 besiyeri, iki kat yoğunlukta hazırlanmış ilaç çözeltisi ve maya süspansiyonları kullanılır. 35°C'de inkübe edilen mikrodilüsyon plakları AmB ve FLU için 24. ve 48. saatlerde, ekinokandinler için 24. saatte, 5-FC ve diğer azoller için ise 48. saatte değerlendirilir. Değerlendirme gözle ve azoller için spektrofotometrik olarak yapılır. AmB için; üremenin tam inhibe olduğu yani bulanıklığın izlenmediği kuyucuktaki konsantrasyon, azoller, ekinokandinler ve 5-FC için ise gözle okumada üreme kontrole göre bulanıklığın belirgin olarak azaldığı kuyucuktaki konsantrasyon ve de

spektrofotometrik olarak üremeye göre bulanıklığın %50 oranında azaldığı kuyucuktaki değer MİK değeri olarak kabul edilmektedir (91; 92).

5-FC ve azollerde görülen kısmi inhibisyon (“trailing”) etkisi, MİK değerinin belirlenmesinde güçlük yaratır ve test sonuçlarının farklı yorumlanmasına neden olur. Bu nedenle bu ilaçlarda MİK değeri üremede belirgin azalmanın görüldüğü en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır(91).

EUCAST’ın geliştirdiği mikrodilüsyon yönteminde CLSI’den farklı olarak daha fazla inokulum ve %2 dekstroza eklenmiş RPMI besiyeri kullanılmakta olup, 24 saatlik inkübasyonun ardından MİK değerleri spektrofotometrik olarak belirlenmektedir. Bu yöntemin laboratuvar içi tekrarlanabilirliği iyi olup, CLSI mikrodilüsyon yöntemi ile %95 uyumlu bulundu(91; 93).

2.11.1.3 Kolorimetrik Mikrodilüsyon Yöntemi

Kolorimetrik indikatörlerin veya floresan boyaların kullanıldığı bu yöntem MİK değerlerinin daha kolay okunması ve daha objektif sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır. Kolorimetrik yöntemlerle elde edilen MİK sonuçlarının, referans mikrodilüsyon ve makrodilüsyon yöntemleriyle elde edilen değerlerle oldukça uyumlu (>%90) olduğu görüldü(91).

2.11.2 Difüzyon Temeline Dayalı Testler

2.11.2.1 Disk Difüzyon Yöntemi

CLSI’ın, kandida türlerinin FLU, vorikonazol ve posakonazol duyarlılığının araştırılması için geliştirdiği M44-A disk difüzyon yöntemi, %2 dekstroza ve 0,5 µg/ml metilen mavisi eklenmiş Mueller-Hinton agarda 25 µg’lık FLU, 5 µg’lık posakonazol ve 1 µg’lık vorikonazol diskleri kullanılarak uygulanmaktadır. Disk difüzyon yönteminin önemli bir avantajı sonuçların inkübasyondan 20-24 saat sonra elde edilebilmesidir. Bu test ile kantitatif bir sonuç ve kalitatif bir değerlendirme yapılabilir. Yöntemin dilüsyon testlerine göre uygulaması daha kolay ve maliyeti düşüktür (91).

2.11.2.2 E-test Yöntemi

E test (AB BioDisk), antifungal bir ilacın, dengeli bir şekilde giderek artan konsantrasyonda yerleştirildiği plastik bir şeritten, agar bazlı besiyerine difüzyonu temeline dayanan bir yöntemdir. Maliyetli olmasına rağmen uygulanması kolay bir yöntemdir. %2 glukoz eklenmiş ve katılaştırılmış RPMI 1640 besiyeri E test uygulanmasında iyi sonuç vermektedir. FLU, itrakonazol ve 5-FC E-testleri FDA onayı aldı(91).

2.11.3 Diğer Yöntemler

2.11.3.1 “Flow ” Sitometrik Yöntem

Akım sitometri yöntemlerinin antifungal duyarlılık testlerine uyarlanmasıyla elde edilen bu yöntemde, antifungal bir ilaçla karşılaştırıldıktan sonra, mantar hücresinde oluşan hasarı saptamak için, kültüre DNA'ya bağlanan canlı boyalar konulur. Yöntemin dört-altı saat gibi kısa sürede sonuç vermesine rağmen, akım sitometri cihazına gereksinim nedeniyle kullanımı yaygın değildir. Bu yöntemin CLSI mikrodilüsyon yöntemiyle %96 ile %99 oranında uyumlu olduğu bildirilmektedir(91; 94; 95).

2.11.3.2 Ergosterol Kantitasyonu

Üreme inhibisyonu yerine ergosterol miktarının kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Azol grubu ilaçların etkinliğini ölçmek için kullanılan bu yöntem, özellikle azol MİK sonuçlarının zor okunduğu, kısmi inhibisyon gösteren kandida suşları için ümit vericidir (95).

3 MATERİYAL METOD

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde (DÜTFH) Aralık 2013- Aralık 2014 tarihleri arasında kandidemi gelişen hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul no: 20)

Araştırma DÜTFH klinik ve yoğun bakımlarında yatan hastalar üzerinde yapıldı. DÜTFH, Diyarbakır ve çevre illerde yaşayan yaklaşık 3.5 milyon nüfusa 3. basamak referans hastanesi olarak hizmet veren bir hastanedir. Çalışmaya hasta ve kontrol grubu olarak iki grup hasta alındı. Çalışma planı hazırlanırken son yıllardaki Hastane Enfeksiyon Komitesi sürveyans verileri gözden geçirildi ve bunlar dikkate alınarak veri toplanması planlandı. Çalışma verileri prospektif olarak toplandı. Çalışmanın dizaynı hasta-kontrol çalışması olarak planlandı.

Hasta grubuna, çalışma dönemi içinde hastanemiz klinik ve yoğun bakımlarında yatan, nozokomiyal (hastaneye yatıstan 48-72 saat sonra) kandidemi gelişen, dosya bilgilerine tam ulaşılan 42 eriskin ve çocuk hastada dahil edildi. Hasta grubuna seçilecek hastalara, hastanemiz Merkez Laboratuvarına kültür için gönderilen klinik örneklerden üreme olan hastaların kültür sonuçları takip edilerek ulaşıldı.

Kan kültüründe *candida spp* üremesi olan hastalar hasta grubuna dâhil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki hastaların verilerini kaydetmek amacı ile bir form hazırlandı. Bu form daha önceki benzer araştırmalarda tespit edilen ve bizim şüphelendiğimiz muhtemel risk faktörlerini içerecek şekilde hazırlandı. Hazırlanan kayıt formu ile dosyalar taranarak hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri kaydedildi. (EK 1). Tamamlanan formlar daha sonra Microsoft Excel dosyasına kaydedildi ve SPSS programına aktarıldı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram, AST, ALT, Üre, kreatinin, CRP, SOFA skoru, yatış süresi, mortalite süresi gibi değişkenler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubunun seçiminde ise her vaka için bir kontrol hastası çalışmaya dâhil edildi .Kandidemi saptandığı andaki hastanın yatış süresine yakın yatış süresi, kandida enfeksiyonu veya kolonizasyonu olmayan hastalar kontrol grubuna seçildi. Benzer SOFA skoruna, yaş ve cinsiyete sahip olma şartı aranmadı.

Çalışmaya alınan hastaların kültürleri DÜTF Hastanesi Merkez (Mikrobiyoloji-Kültür) Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hastanın tedavisinden sorumlu klinik doktoru,DÜTFH Enfeksiyon Kontrol Komitesi Doktorları tarafından kandidemi şüphesi olan hastalardan kan kültür istemi yapıldı. Kan kültürleri hastanın 2 kolundan antisepsi tekniklerine uygun olarak erişkinlerde 10'ar ml, çocuklarda ise 1-3 ml alındı ve kan kültür şişelerine ekildi. Kan kültürü şişeleri BACTEC 9240 ve BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) cihazlarına alınarak bekletildi.BACTEC cihazı tarafından üreme tespit edilen kan kültürleri kanlı agar,eosin metilen blue agar ve SDA'a ekildi. Besiyerlerine ekilen örnekler 18-24 saat süre ile etüvde (WTB Binder,Almanya) 37 ° C sıcaklıkta inkübe edildi. İdentifikasyon için; Saburaud Dextroz Agarda üreyen izolatların fresh preparat ile direkt bakısı ve gram boyama ile boyaması yapıldı. Ayrıca izolatların insan serumunda germ tüp (çimlenme borusu) oluşumu test edildi. VITEK 2 AST YST ticari test kiti kullanılarak tam otomatize identifikasyon yöntemi ile de tanımlanması yapıldı. İzolatların antifungal duyarlılıkları VITEK 2 AST,YST ticari test kiti ile tam otomatize olarak belirlendi. VITEK AST ve VITEK YST ticari kitleri DÜBAP (Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi) kapsamında alındı. Bu testler başka bir merkezde çalışıldı.

İstatistik Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM statistics for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanıldı. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ve Exact test sonuçları ile test edildi. Kategorik cevap değişkeninin ikili (diatom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanıldı. Grupların mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-meier (product limit method)-Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std. (standart sapma), medyan $\pm$ IQR (Interquartile Range) ve medyan Range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Bulgular:

Çalışmaya kandidemi saptanan 42 hasta ve 42 kontrol grubu alındı. Hasta grubunun ortalama yaşı $47,3 \pm 32$ iken kontrol grubunun ortalama yaşı ise $56,7 \pm 27,2$ ' idi. Hasta grubunun 28'i erkek(%67), kontrol grubunda ise 25 erkek(%60) hasta vardı. Her iki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(**Tablo 1**).

Yatış Yapılan Klinikler

Hasta ve kontrol grubu en sık dahiliye yoğun bakım ve göğüs hastalıkları yoğun bakımda yatarken, yatış yapılan kliniklerin dağılımı (**Tablo 8**) gösterildi.

Kandidemi Risk Faktörleri

Hasta ve kontrol grubunun klinik bulgularını karşılaştırdığımızda hastane enfeksiyon varlığı (hastaneye yatıktan 48-72saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişen gelişen ,hastaneye yattığında inkübasyon döneminde olmayan enfeksiyonlar), sepsis tanısı (sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun enfeksiyona ait olduğunun gösterilmesi ve bu bulgulardan 2 veya daha fazlasının bulunması), kandidüri, ateş yüksekliği hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı.(sırasıyla p=0,012, p=0,004, P=<0,001, p=0,027). Ayrıca hasta grubunda batin cerrahi uygulaması, CVP kateter varlığı, total parenteral nutrisyon, endotrakeal entübasyon, kan transfüzyonu sıklığı ve SOFA skoru kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0,002, p=0,028, p<0,001, p=0,045, p<0,001, p=0,024)(**Tablo 1**). Logistic Regression Testinde Hasta ve Kontrol Grubunda TPN varlığı ve kan transfüzyon varlığı kandidemi için en önemli prediktörleri olarak saptandı (sırasıyla OR=8,14, 5,96).(**Tablo 5**).

Klinik Tanılar

Klinik tanıları değerlendirdiğimizde hasta grubunda en sık solunum yetmezliği görülürken, bunu travma ve malignite izlendi. Kontrol grubunda ise solunum yetmezliği ve KVShastalığı varlığı ensık görülen klinik tanılardır. (**Tablo 3**).

Kandida Suşlarının Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Çalışmada izole edilen 42 suşun 22'si(% 52,4) *candida albicans* olurken diğerleri *non-candida albicans* olarak tespit edildi. *Non-candida albicanslar* ise kendi içinde *candida parapsilosis*(% 16,7), *candida glabrata*(% 9,5), *candida tropikalıs*(% 7,1), *candida crusei*(% 4,8) ve tiplendirilmeyen *non-candida albicanslar* (% 9,5) olarak saptandı(**Tablo 2**).*Candia albicans* suşunun sadece birinde(% 4,5) flukonazola direnç saptanırken, *non-candida albicans* suşlarının

7'sinde(%35) flukonazole direnç saptandı. *Candida albicans* suşlarında diğer antifungal ilaçlardan amfoterisin B, flusitozin, caspofungin ve vorikonazole direnç saptanmadı. *Non-candida albicans* suşlarında flusitozine 4 hastada, vorikonazole bir hastada ve amfoterisin B'ye bir hastada direnç saptandı. Caspofungine ise hiçbir hastada direnç saptanmadı. Mortal seyreden kandidemili hastaların %60'ında *candida albicans* tespit edildi. Logistic Regression Testinde hasta ve kontrol grubunda TPN varlığı ve kan transfüzyon varlığı kandidemi için en önemli prediktörler olarak saptandı (sırasıyla OR=8,14, 5,96).(Tablo 5).

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Hasta		Kontrol		P Değeri
Yaş(Ortalama±Ss.)	47,3±32		56,7±27,2		0,153
SOFA Skoru(Ortalama±Ss.)	9±4,6		7±3,3		0,024
	n	%	n	%	
Cinsiyet Kadın	14	33,3	17	40,5	0,651
Erkek	28	66,7	25	59,5	
Hastane Enfeksiyon Varlığı	33	78,6	21	50	0,012
Sepsis varlığı	29	69	15	35,7	0,004
Kandidüri Varlığı	18	42,9	1	2,4	<0,001
Ateş	24	57,1	13	31	0,027
CVP kateter varlığı	38	90,5	29	69	0,028
Batın cerrahisi	14	33,3	2	4,8	0,002
Total parenteral nutrisyon	37	88,1	20	47,6	<0,001
Endotrakeal entübasyon	22	52,4	12	28,6	0,045
Transfüzyon varlığı	26	61,9	9	21,4	<0,001

Tablo 2: Kandida Suşlarının Dağılımları

Kandida Türü	n	%
<i>C. albicans</i>	22	52,4
<i>C. crusei</i>	2	4,8
<i>C. tropikals</i>	3	7,1
<i>C. parapsilosis</i>	7	16,7
<i>C. glabrata</i>	4	9,5
<i>Non-C.albicans</i>	4	9,5

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanılara Göre Dağılımları

Tanı	Hasta	Kontrol
	n(%)	n(%)
Solunum Yetmezliği	11(26,2)	10(23,)
Sepsis	4(9,5)	3(7,1)
Travma	8(19)	4(9,5)
Renal Hastalık	2(4,8)	2(4,8)
KVS Hastalık	1(2,4)	10(23,8)
Malignite	8(19)	4(9,5)
Diğer	8(19)	9(21,4)

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo)

Tablo 4: Kandida Suşlarının Antigungal Direncine Göre Dağılımları

	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapisilosis</i>	<i>C.tropikalis</i>	<i>C.crusei</i>	<i>C. glabrata</i>
	(n=22)	(n: 7)	(n: 3)	(n: 2)	(n: 4)
Flusitozin	0	0	0	0	2
Flukanazol	1	1	0	2	4
Caspafungin	0	0	0	0	0
Vorikanazol	0	1	0	0	0
Amfoterisin B	0	1	0	0	0

Tablo5:Hasta ve kontrol grubunun kandidemi için risk faktörleri“Logistic Regression” Testi.

Gruplar (Hasta / Kontrol)	Odds Ratio 95%G.A (Alt Sınır - Üst Sınır)	P Değeri
Hastane Enfeksiyon Varlığı	3,67 (1,41-9,51)	0,008
Sepsis	4,02 (1,62-9,97)	0,003
Ağır Sepsis	4,13 (1,50-11,38)	0,006
Kandidüri Varlığı	30,75 (3,86-245,09)	0,001
Ateş	2,97 (1,22-7,28)	0,017
Solunum Sayısı (Normal Değil)	4,14 (1,65-10,44)	0,003
Trombositopeni	4,11 (1,33-12,69)	0,014
Batın Cerrahisi	10,00 (2,10-47,51)	0,004
CVP Kateter Varlığı	4,26 (1,26-14,43)	0,020
Total Parenteral Nutrisyon	8,14 (2,67-24,77)	<0,001
Endotrakeal Entübasyon	2,75 (1,12-6,78)	0,028
Dren Varlığı	4,08 (1,41-11,79)	0,009
Transfüzyon Varlığı	5,96 (2,27-15,64)	<0,001
İmmun Supressif Tedavi	7,33 (1,51-35,58)	0,013
SOFA (>3)	1,14 (1,01-1,27)	0,028

GA: Güven Aralığı

Bağımlı değişken: kandidemi varlığı, bağımsız değişken klinik parametreler

Tablo 6: Kandidemi ve Mortalitenin Gruplara Göre Dağılımları

Kandidemi Türü	Mortalite							
	Sağ				Ex			
	Hasta		Kontrol		Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C.albicans</i>	8	40,0	0	0,0	14	63,6	0	0,0
<i>C.crusei</i>	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>C. tropikals</i>	0	0,0	0	0,0	3	13,6	0	0,0
<i>C.parapsilosis</i>	4	20,0	0	0,0	3	13,6	0	0,0
<i>C.glabrata</i>	4	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<i>Non-candidaalbicans</i>	2	10,0	0	0,0	2	9,1	0	0,0

Tablo 7: Sofa ve Mortalitenin Gruplara Göre Bonferroni Testi ile Karşılaştırılması

	Mortalite				P Değeri
	Sağ		Ex		(Sağ-Ex)
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta/Kontrol
SOFA	7,1±4,6	6,5±3	10,7±3,9	7,6±3,8	0,003/0,369
P Değeri (Hasta-Kontrol)	0,614		0,017		

Multivariate Analysis of Variance - Post Hoc Test: Bonferroni (Syntax ile hesaplandı)

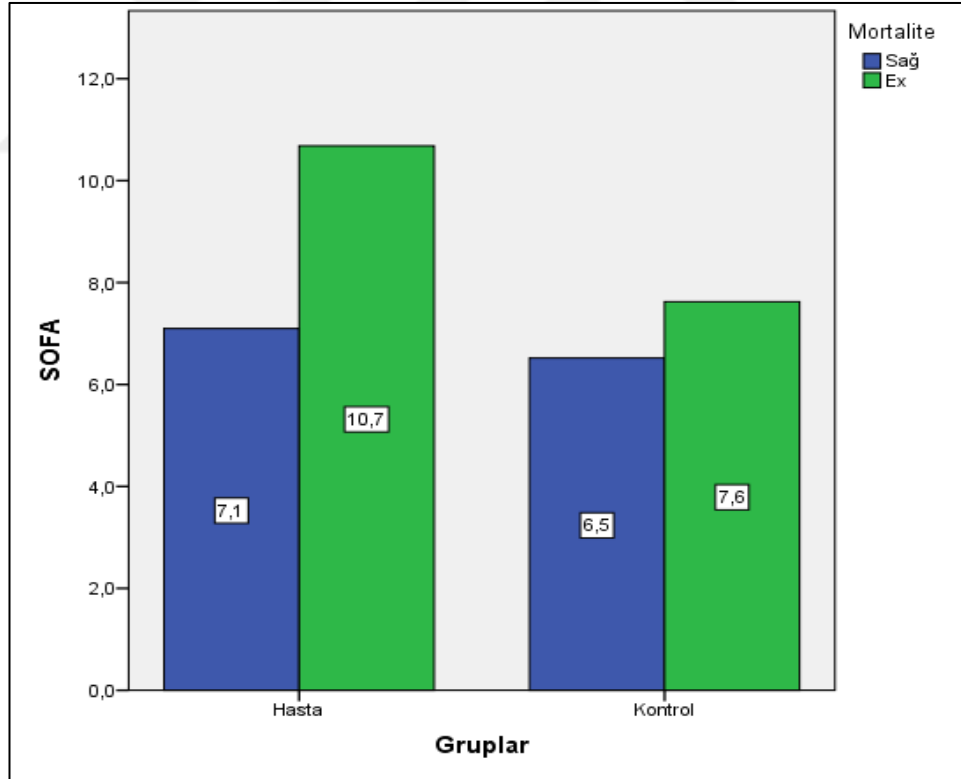
Ortalama±SS(Standart Sapma)

Gruplar arası mortalite oranları (Sağ/Exitus) istatistiksel değerlere göre anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,003/0,369$).

Gruplar ve SOFA Skoru arasında istatistiksel değerlere göre anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,614/0,017$).

Tablo 8: Hastaların Yattığı Klinikler

Klinik	Gruplar			
	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi	7	16,6	5	11,9
Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	5	11,9	1	2,4
Reanimasyon	2	4,8	6	14,3
Dâhiliye Yoğun bakım Ünitesi	8	19	12	28,6
Hematoloji	2	4,8	2	4,8
Çocuk Hastalıkları	10	23,8	3	7,1
Diğer	5	11,9	9	21,4
Kardiyoloji	3	7,1	4	9,5



Şekil 1: Sofa ve Mortalite'nin Gruplara Göre Dağılımları

4 TARTIŞMA

Son yıllarda kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardaki artışla birlikte, bu enfeksiyonlara neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlandı.

Nozokomiyal kandida enfeksiyonlarında ilk.sırayı *Calbicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* gibi albicans dışı kandida türleriyle karşılaşma oranı hızla artmaktadır (96; 97). Genel olarak yapılan çalışmalarda invazif kandida enfeksiyonu insidansı, erkek ve kadın cinsiyet arasında birbirinden farklı bulunmamıştı(96; 97). Bizim çalışmamızda da kandidemili olguların %67'sinin erkek olmasına rağmen kandidemi gelişimi açısından cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı belirlendi.

Çalışmamızda irdelenen kandidemi olgularının %52,4'ünde *C.albicans* etken olarak saptandı ve bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu belirlendi(98; 99; 100; 101; 102). Kuzey Amerika hariç diğer bölgelerde *C.parapsilosis*'e rastlanmaktadır(103; 104). Bizim çalışmamızda da *C.parapsilosis* ikinci en sık izole edilen (% 16,7) etken oldu. Antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık gösteren *C.glabrata* Kuzey Amerika'da ikinci en sık gözlenen kandidemi etkenidir. Bu türün sık görülmesinde yoğun flukonazol kullanımının önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda sadece dört kandidemi epizotu (% 9,5) *C.glabrata* kaynaklı olup, bu düşük oran kısmen hastanemizde profilaktik flukonazol kullanımının az olmasına bağlandı.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada 1997-2000 döneminde *C.albicans* oranı %68 bildirilirken bu oran 2005 yılında %63'e düştü. *C.glabrata* oranı %10'larda seyretti. İlginç olarak *C.tropicalis* oranı artış gösterdi ve % 5,2'den % 7,3'e yükseldi(2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada *C.tropicalis*, ikinci en sık etken olarak bildirildi(105). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2000-2003 yılları arasında kandidemi etkenleri olarak *C. albicans* (%57,7), *C. tropicalis* (% 20,2), *C. parapsilosis* (% 12,5) ve *C. glabrata* (% 3,8) ilk dört sırada bildirildi(106).

Bizim çalışmamızda % 52,4'ü *C. albicans*, % 16,7'si *C. parapsilosis*, % 9,5 *C. glabrata*, % 7,1'i. *C.tropikalis*, % 4,8 *C.crusei* olarak görüldü. % 7,1'i ise

tiplendirilemeyen *non-candida albicans*lardı. Kandidemi gelişimi ile ilgili risk faktörlerini irdeleyen ve Brezilya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada CVP katater varlığı, total parenteral beslenme, antibiyoterapi öyküsü ve kronik böbrek yetmezliği saptanması risk faktörü olarak belirlendi(107).

İtalya’da yapılan bir çalışmada da hastanede kalış süresi, CVP katater kullanımı, bakteremi öyküsü, total parenteral beslenme ve kronik böbrek yetmezliği aynı şekilde bağımsız risk faktörü olarak bildirildi(85). Ülkemizde yapılan bir çalışmada antibiyoterapi öyküsü, kan transfüzyonu, total parenteral beslenme ve üretral kateter mevcudiyeti kandidemi gelişimi ile ilgili bağımsız risk faktörleri olarak rapor edildi(105).

Çalışmamızda en çok kateter ile ilişkili etken olarak gösterilen *C.parapsilosis* ikinci en sık(% 16,7) kandidemi etkenidir. Coğrafi farklılıklar, hasta özellikleri ve hastane ortamı farklılığı, sayısal olarak kandidemi epizot farklılığı ve izolasyon yönteminin duyarlılık farklılığı çalışmalardaki farklı sonuçları kısmen açıklayabilir. Çalışmamızda kandidemi gelişimi ile ilgili irdelenen risk faktörlerinden, çok-değişkenli logistik regresyon analizinde sadece CVP kateteri kullanımı bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

Olgu-kontrol çalışmalarına bakıldığında mortalite oranı %49-55 arasında değişmektedir(103; 105; 107). Çalışmamızda mortalite oranı % 46,4 olarak bulundu. Hastalarımızın yatış süreleri ve mortalite için daha uzun süre (30 gün) izlem yapılması, mortalite oranının serimizde nispeten daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Diekema ve arkadaşlarının (108) çalışmasında, flukonazol direnci *C.albicans* için %3, *C.glabrata* için %10, *C.tropicalis* için %7 olarak bulundu. 35 kandida izolatında antifungal duyarlılığın incelendiği bir çalışmada tüm izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuşken, %89 oranında flukonazol ve itrakonazol, %97 oranında flusitozin duyarlılığı saptandı(109), Yüksekaya ve arkadaşları (110), 56 üriner kandida izolatıyla yaptıkları çalışmada, amfoterisin B'ye direnç saptamadılar; ancak 1 (%5,2) *C.glabrata* ve 1 (%6,7) *C.tropicalis* izolatında flukonazole direnç tespit ettiler. Çalışmamızda *C.albicans*larda flukonazol direnci %4,5 saptanırken,

amfoterisin B, caspofungin, micafungin ve vorikonazole direnç hiçbir *C. albicans* suşunda tespit edilmedi.

Non-candida albicans suşlarında *C.glabrata* suşlarının tamamı flukonazole dirençli iken, amfoterisin B, caspofungin, micafungin ve vorikanozale direnç saptanmadı. Flusitozine 2 suşta(%50) direnç tespit edildi. *C. parapsilosis* suşlarında ise flukonazol, amfoterisin B ve vorikonazole direnç sadece bir suşta(%14) belirlendi.*C.tropicalis* ve *C.crusei*'de(*c. crusei* 'deki intrinsik flukanazol direnci hariç) hiçbir antifungal ajana direnç saptanmadı. Tiplendirilemeyen *non-candida albicans* suşlarında da direnç saptanmadı. Çalışmamız diğer çalışmalar uyumlu bulundu.

Çalışmamızın olumsuz yanları ise hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında rutin kandida tiplendirilmesinin ve duyarlılığının yapılmamasıdır. Bu yüzden daha önceki kandida suşları ve duyarlılıkları hakkında bilgimiz olmadığından mevcut durum karşılaştırılamadı. Ayrıca olgu-kontrol çalışmamızda olgu sayımız sınırlıydı. Kontrol grubu birebir şeklinde değilde 1 olguya, 2 kontrol şeklinde alınabilirdi. Bu da olumsuz yanlarından biriydi. Bir yılda olgu sayımız daha fazla iken izole edilen bazı suşlar saklanmadığı için duyarlılık ve tiplendirme yapılamadığından olgu sayımız 42 ile sınırlı kaldı.

Sonuç olarakantibiyotik tedavisine yanıt alınamayan,TPN alan, CVP katateri takılan, kan transfüzyonu ve batın cerrahisi uygulanan hastalardakandidemi riski göz ardı edilmemelidir.Çalışmamız hastanemizde izole edilen kandida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıkların belirlenmesi açısından yapılan ilk tez çalışmasıdır. İzole edilen kandida suşlarının tiplerinin ve duyarlılıklarının bilinmesi antifungal tedavi kararını vermemizde bize önemli bir yol gösterecektir. Özellikle hastanemizde izole edilen kandidasuşlarının yaklaşık yarısının(% 47,6) *non-candida albicans*suşları olması ve bunlarda %35 oranında flukonazol direnci olmasından dolayı, ciddi kandida enfeksiyonlarının tedavisinde hastanemizdeki flukonazol direnci göz önüne alınmalıdır.

5 KAYNAKLAR

1. Calderone RA. Introduction and historical perspectives. *Candida and Candidiasis* (Calderone R. ed), Washington, DC: ASM Press 2002. pp. 15–25.
2. Pfaller M.A, Diekema D.J. Epidemiology of invasive Candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 133–163.
3. Pfaller M.A, Jones R.N, Messer SA, Edmond M, Wenzel R.P. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Micr Infec Dis* 1998;31: 327–332.
4. Safdar A, Perlin D.S, Armstrong D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:11—16.
5. Gutierrez J, Morales P, Gonzales M, Quindos G. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen In: *Journal of Basic Microbiology* 2002;3, pp.207-227.
6. Chaffin W.L. *Candida albicans* Cell Wall Proteins. *Microbiology and Molecular Microbiology Reviews* 2008; p. 495-544.
7. Yücel A. *Candidaların dünü, Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Kitabı*; 3- 28, Eskişehir: 2002.
8. Kwon Chung K.J, Bennett J.E. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea and Fabinger 1992; p.280-336.
9. Segal E, Elad D. *Candida species and Blastoschizomyces capitatus*. Collier L, Balows A, Sus man M. Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. v.4 Ajello L, Hay RJ. *Medical Mycology*. 9th edition. London: 1998. p.423-460.
10. Unat E.K. *Tıbbi Mikoloji*. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları Rektörlük No: 948, Dekanlık No: 51, 2. Baskı. İstanbul, 1962: 147-162.

11. Bilgehan H. Candida'ların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Ed: Tümbay E. Candida ve enfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. İzmir: Bilgehan Basımevi 1986; s.1-8.
12. Edwards J.E. Candida Species. In: Mandell G.L, Bennett J.E, Dolin R.(eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000. p. 2656-74.
13. Tümbay E: Candida türleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş. Ankara: Güneş Kitabevi 1999. s. 1081- 1086.
14. Back-Sague C, Jarvis W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States 1980-1990 and National Nosocomial Infectious Surveillance System. J Infect Dis 1993; 167: 1247-51.
15. De Hoog G.S, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Ascomycetous yeasts Genus in Candida. In Atlas of Clinical Fungi. 2nd ed., Centraalbureauvoor Schimmelcultures, Delft, Holland, 2000; p. 180-226.
16. Meyer S.A, Payne R.W, Yarrow D. Candida Berkhouit in theYeasts, A Taxonomic Study. eds. C.P. Kurtzman, J.W. Fell. 4th ed. Elsevier, Amsterdam 1998; p. 454-573.
17. Fromtling R.A, Rhodes J.C, Dixon D.M. Taxonomy classification and morphology of the fungi, "Murray P.R, Baron E.J, Jorgensen J.H, Pfaller M, Tenen R.H. Manual of Clinical Microbiology", ASM Press Washington, 8th.edit 2003; p. 1653-8.
18. Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar, 2. Cilt, İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi 2012; s. 2416-2417.
19. Shao P.L, Huang L-M, Hsueh P.R. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. Inter Antimicrob Agents 2007;30: 487-495.

20. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez J.A, López J, Pitart C, Mensa J. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J hospital infect* 2009; 77: 157-61.
21. Rajendran R, Robertson D.P, Hodge P.J, Lappin D.F, Ramage G. Hydrolytic enzyme production is associated with Candida albicans biofilm formation from patients with type 1 diabetes. *Mycopathologia* 2010;170(4):229-35.
22. Sobel J.D, Vazquez J.A. Candidiasis. *Clinical Mycology*, Dismukes W, Pappas P. Oxford University Press 2003; p. 143-187.
23. Dignani M.C, Solomkin J.S, Anaissie E.J. Candida. *Clinical Mycology* (Anaissie E.J, McGinnis M.R, Pfaller M.A) Elsevier Second Edition 2009; p:197-229 .
24. Premisler T, Zahedi R.P et al. Recent advances in yeast organelle and membrane proteomics. *Proteomics* 2009; 9: 4731-4743.
25. Topçu Willke A, Çerikcioğlu N. Candida türleri. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre İnfeksiyonlar Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; s.1797-1809.
26. Çerikcioğlu N. Candidınalar ince yapısı. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, editörler. *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:43. Eskişehir: Oğü Basımevi 2002; s.3-28.
27. Poulain D, Jouault T. Candida albicans cell wall glycans, host receptors and responses: elements for decisive crosstalk. *Current opinion in microbiology* 2004;7:342-349.
28. Sohn K, Schwenk J, Urban C, Lechner J, Schweikert M, Rupp S. Getting in touch with Candida albicans: the cell wall of a fungal pathogen. *Curr Drug Targets* 2006;7(4):505-12.

29. Gozalbo D. et al. Candida and Candidiasis: The cell wall as a potential molecular target for antifungal therapy. *Current Drug Targets- Infectious Disorders* 2004; 4:117-135.
30. Didier P, Michel M, Peter M.S. Candida Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Annals of Surgery* 1994;220: 751-758 .
31. Ener B. Fungal Hastane Enfeksiyonları. *Epidemiyoloji ve Kontrol. Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1998;2: 150-155.
32. Ener B. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olarak Mantarlar. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Basım. Ankara: Günel kitapevi1999. s. 1123-1127.
33. Ener B: Mantar enfeksiyonlarında Klinikten Laboratuvara: Tanı sorunları. *Ankem Dergisi*. 1998;12: 248-252.
34. Ermertcan Ş. Kan Kùltürlerinden Soyutlanan Candida Köklerinin Flukonazole In Vitro Duyarlılığının Makrodilüsyon ve Kolorometrik Mikrodilüsyon Yöntemleri ile Saptanması. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji Kliniği. İzmir, 1998.
35. Akhan S.A. Mantar enfeksiyonlarında klinik araştırmalarda sorunlar. *Ankem Dergisi* 1998;12:246-247.
36. Frans M, Verduyn L, Jacques F.G.M, Andreas V. Nosocomial Fungal infections: Candidemia. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 1999;34:213-220.
37. Herve M.R, Antonie A, Cyrille T, Luis P, William R.J. Risk Factors for Candidemia in: Patients with Acute Lymphocytic Leukemia. *Infectious Disease* 1991;13: 211-215.
38. Meunier F. Overview of the Treatment of Disseminated Fungal Infections. Amphotericin-B Colloidal Dispersion (ABCD) in: the Treatment of Disseminated Fungal Infections. Donald WR Mackenzie. *Round Table Series* 1993;32:2-11.

39. Rana M.N, Gerardo R.M, David L.L, Steven M.G. Incidence and Risk of Developing Fungal Prosthetic Valve Endocarditis after Nosocomial Candidemia. *Am J Med* 1997;103: 25-32.
40. Uzun Ü. Fungal Hastane İnfeksiyonlarında Tedavi yaklaşımları. *Hastane İnfeksiyonlan Dergisi* 1998;2: 156-163.
41. Uzun Ö: Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar, Murat A, Halit O. Febril Notropeni, Arset Matbaası 1998;1:34-43.
42. Nguyen M.H, James E.P, Arthur J.M, David C.T. The Changing Face of Candidemia: Emergence of Non-Candida albicans Species and Antifungal Resistance. *Am. J. Med.* 1996;100: 617-623.
43. Wingard J.R. Infections Due to Resistant Candida Species in: Patients with Cancer Who are Receiving Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* 1994;19(1):49-53.
44. Guarro J, Gene J, Stchigel A.M. Developments in Fungal Taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:454-500.
45. Murray P.R et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 1995, 6th ed.
46. Kurtzman CP, Fell JW. *The yeasts: a taxonomic study*, 4th edn. Elsevier Science BV, Amsterdam, The Netherlands, 1998.
47. Axéll T, Simonsson T, Birkhed D, Rosenborg J, and Edwardsson S, "Evaluation of a simplified diagnostic aid (Oricult-N) for detection of oral candidoses," *Scandinavian Journal of Dental Research*, 1985, vol. 93, no. 1, pp. 52–55.
48. Williams D.W, Lewis M.A.O. "Isolation and identification of Candida from the oral cavity," *Oral Diseases*, vol. 6, no. 1, pp. 3–11, 2000.
49. Marsh P.D, Martin M. "Oral fungal infections," in *Oral Microbiology*, Edinburgh, UK: Churchill Livingstone 2009 pp. 166–179,.

50. Samaranayake L.P, MacFarlane T.W, and Williamson M.I. "Comparison of Sabouraud dextrose and Pagano-Levin agar media for detection and isolation of yeasts from oral samples," *Journal of Clinical Microbiology* 1987; vol. 25, no. 1, pp. 162–164.
51. Rousselle P, Freydiere A.M, Couillerot P.J, De Montclos H, Gille Y. "Rapid identification of *Candida albicans* by using *albicans* ID and fluoroplate agar plates," *Journal of Clinical Microbiology* 1994; vol. 32, no. 12, pp. 3034–3036, 1994.
52. Beighton D, Ludford R, Clark D.T et al. "Use of CHROMagar *Candida* medium for isolation of yeasts from dental samples," *Journal of Clinical Microbiology*, 1995; vol. 33, no. 11, pp. 3025–3027.
53. Sullivan D.J, Westerneng T.J, Haynes K.A, et.al. "*Candida dubliniensis* sp. nov. phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals," *Microbiology*, 1995;141(7)1507–1521.
54. Pinjon E, Sullivan D, Salkin I, Shanley D, Coleman D. "Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*," *Journal of Clinical Microbiolog* 1998;36(7)2093–2095.
55. Ellepola A.N.B, Morrison C.J, "Laboratory diagnosis of invasive candidiasis," *The Journal of Microbiology* 2005;43: 65–84.
56. Çerikçioğlu N. Mantar infeksiyonlarında seroloji ve deri testleri. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaşelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. Editörler, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara: Güneş Kitabevi 1999;1145-1153.
57. Sarıbaş Z, Arıkan S. Patojen Mantarların Moleküler Yöntemlerle Saptanması ve Tanımlanması. Tekeli A, Ustaşelebi Ş. Editörler, *Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar (çeviri)*'de, Ankara: Palme Yayıncılık 2006; 551-559.
58. Mirhendi H, Makimura K, Khoramizadeh M, Yamaguchi H. A One-enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important *Candida* species. *Jpn. J. Med. Mycol.* 2006;47:225-229.

59. Saraçlı M.A. Mantar Hastalıklarının Patogenezi. Başustaoğlu A.C, Yıldiran Ş.T, Tanyüksel M, Yapar M. Editörler, Tıbbi Mikrobiyoloji (çeviri)'de, 6. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık. 2010; 679-688.
60. Köksal F. Nükleik asit çoğaltma yöntemleri. Durmaz R. Editör, Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji, 2. baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 15-34.
61. Arı Ş. DNA'nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Çoğaltılması. Temizkan G, Arda N. Editörler, Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler, 2. baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 101-120.
62. Uzun M. Candida albicans. Ağaçfıdan A, Badur S, Türkoğlu S. Editörler, Enfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemler, İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. 2002; 182-184.
63. Dolapçı İ. In Vitro Nükleik Asit Amplifikasyon Teknikleri. Tekeli A, Ustaçelebi Ş. Editörler, Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar (çeviri)'de, Ankara: Palme Yayıncılık. 2006; 43-69.
64. Howell SA, Hazen KC. Fungi - Candida, Cryptococcus and other yeast of medical importance In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et. al. eds. Manual of Clinical Microbiology. Tenth edition. Washington DC: A. S. Microbiology Press 2011. p. 1-29.
65. Mitchell T.G. Medical Mycology. In: Brooks G.F, Carroll K.C, Butel J.S, Morse S.A, eds. Medical Microbiology. Twenty four edition. USA: McGraw. Hill Companies 2007 p.621- 657.
66. Winn W.C, Allen S.D, Janda W.M, Koneman E.W, Procop G.W, Schreckenberger P.C, Woods G.L. Mycology. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Sixth edition. Philadelphia: PA Lippincott Co 2006 p. 1151-1242.
67. Vasquez J.A, Sobel J.D. Candidiasis. In: Dismukes W.E, Pappas P.G, Sobel J.D editor. Clinical Mycology. First edition. Oxford University Press 2003 p.141-219.

68. Hoepelman A.I.M. Opportunistic Fungi. In: Cohen J, Powderly W.G, ed. Infectious Diseases. Second Edition. Mosby, Elsevier 2004 p.2341-2348.
69. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, Shah HA, Hussainy AS. Candida esophagitis: Risk factors in non-HIV population in Pakistan. World J Gastroenterol. 2003;9:2328–2331.
70. Kim J, Sudbery P. Candida albicans, a major human fungal pathogen. J Microbiol 2011; 49:171–177.
71. Murray P.R, Rosenthal K.S, Phaller M.A. Opportunistic Mycoses In: Murray P.R, Rosenthal K.S, Phaller M.A, editors. Medical Microbiology. Sixth Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier 2009. p.751–774.
72. Arikan S, Rex J H. Antifungal Agents. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC, editors. Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. vol. 2: Washington, D.C: ASM Press 2007 pp.1949-1960.
73. Welscher YM, et al. Natamycin Inhibits Vacuole Fusion at the Priming Phase via a Specific Interaction with Ergosterol Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010 pp. 2618–2625.
74. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.eds. Medical microbiology. 6th edition 2010.
75. Gozalbo D. et al. Candida and Candidiasis: The cell wall as a potential molecular target for antifungal therapy. Current Drug Targets Infectious Disorders 2004.
76. Carrillo-Muñoz A.J, Giusiano G. Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. Rev Esp Quimioterap 2006;19(2):130-139.
77. George R. et al. Overview of Antifungal Agents. Clin Chest Med 2009;30:203–215.
78. Prajna NV et al. Comparison of Natamycin and Voriconazole for the Treatment of Fungal Keratitis. Arch Ophthalmol 2010;128(6):672-678.

79. Sharon CA Chen and Tania C Sorrell. Antifungal agents. MJA 2007;187(7):404.
80. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: a review. J Cutan Med Surg 2008;12(2):51-8.
81. Fera MT et al. New triazoles and echinocandins: mode of action, invitro activiti and mechanisim of resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7(8):981-98.
82. Guinea J, Sánchez-Somolinos M, Cuevas O, Peláez T, Bouza E. Fluconazole resistance mechanisms in *Candida krusei*: the contribution of efflux-pumps. Med Mycol 2006 Sep;44(6):575-8.
83. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, et.al. Evaluation of the Etest and disk diffusion methods for determining susceptibilities of 235 bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole and voriconazole. J Clin Microbiol. 2003;41(5):1875-80.
84. White TC. Mechanisim of Resistance to Antifungal Agents. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC, editors. Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. vol. 2: Washington, D.C: ASM Press 2007 pp.1961-1971.
85. Lupetti A, Danesi R et al. Molecular basis of resistance to azole antifungals. Trends in molecular Medicine Vol. 8 No2.
86. Ghannoum M, Rice L. Antifungal agents: mode of action, Mechanisim of Resistance and correlation of these mechanism with bacterial Resistance. Clinical Microbiology Reviews 2009 pp.501-517.
87. Kontoyiannis D, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. Lancet 2002;359:1135-44.
88. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Infection Diseases vol 2 2002.
89. Wang H, Kong F, Sorrell TC, Wang B, et al. Rapid detection of ERG11 gene mutations in clinical *Candida albicans* isolates with reduced susceptibility to

- fluconazole by rolling circle amplification and DNA sequencing. *BMC Microbiol.* 2009 14;9:167.
90. Coste A, Selmecki A, Forche A, et al. Genotypic evolution of azole resistance mechanisms in sequential *Candida albicans* isolates. *Eukaryot Cell.* 2007;6(10):1889-904.
91. Johnson EM, Espinel-Ingroff AV, Pfaller MA. Susceptibility Test Methods: Yeast and Filamentous Fungi. In: Carroll KC, Funke G, Jorgensen JM, et al eds. *Manual of Clinical Microbiology Tenth edition.* Washington DC: Am Soc Mic Press 2011 p. 2020-2037.
92. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition. CLSI document M27-A3. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
93. Pfaller MA, et al. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST. *basım yeri bilinmiyor : broth microdilution methods. Drug Resist Updat.* 2010;13:180-95.
94. Joung YH, Kim HR, Lee MK, Park AJ. Fluconazole susceptibility testing of *Candida* species by flow cytometry. *J Infect.* 2007;54:504-8.
95. Chaturvedi V, Ramani R, Pfaller MA. Collaborative study of the NCCLS and flow cytometry methods for antifungal susceptibility testing of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2249-51.
96. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3B): S72-5.
97. Mirdha BR, Sethi S, Banerjee U. Prevalence of fungal species in patients with funguria. *Indian J Med Res* 1998; 107: 90-3.

98. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* 2010; 138(9): 1328-35.
99. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003; 123(5).
100. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM* 2000; 14(1): 71-8.
101. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114(9): 601-10.
102. Dolapci I, Tekeli A, Gocmen S, Aysev D, Guriz H. Investigation of *Candida dubliniensis* in *Candida* spp. positive hemocultures. *APMIS* 2002; 110(5): 391-5.
103. Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21.
104. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002.
105. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011; 49(1): 26-31.
106. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir C, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2005;49:134-8.
107. Barberino MG, Silva N, Rebouças C, et al. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(1): 36-40.

108. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of lowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1298-302.
109. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of*.
110. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 137-49.

6 EKLER

EK-I

Cinsiyet		(+) İnotrop Kullanımı
Yaş		Ateş / NDS
Meslek		TA / SDS
Tanı		Trombosit Sayısı
Yatış Tarihi		AST / ALT
Yattığı Klinik		Lökosit Sayısı
Charlson İndeksi		Üre, Kreatinin
APACHE II / ASA Skoru		Lökosit Formülü
Nozokomiyal Enfeksiyon Varlığı		Onkolojik Malignite
Sepsis Varlığı		Renal Yetmezlik
Sepsis Kriterleri		Hematolojik Malignite
Ağır Sepsis Varlığı		Pankreatit
Kolonizasyon Bölgeleri		Cerrahi
Kolonize Olan Mikroorganizmalar		Batın Cerrahisi
Tüm İşlemler ile Üreme Arası Süre		Tekrarlayan Batın Cerrahisi
Kandidüri Varlığı		Diğer Girişimler
Kan Kültür Yeri		YBÜ'nde Yatış
Toplam (+) Kültür Sayısı		YBÜ'nde Yatış Süresi
Kan Kültür (+) Alarm Süresi		Nötropeni (Nötrofil <500/mm ³)
Üreme İçin Geçen Süre		Diabet Varlığı
Önceden Antifungal Alımı		Steroid Tedavisi
Tedaviye Başlama Zamanı		Antibiyotik Tedavisi (son 3 ay)
Uygulanan Antifungal Tedavi		Santral Venöz Kateter Varlığı
Antifungal Cinsi		Üriner Kateter Varlığı
Tedavi Süresi		Total Parantral Beslenme
Tedavi İçin Geçen Süre		Ventilatör Desteği
Mortalite (30 gün)		Trakeostomi/Endotrakeal Entübasyon
Kandidemi Etkeninin Türü		Dren Varlığı
Eksitus/Taburcu Süresi		Nazogastrik Sonda Varlığı
Kolonizasyon		Transfüzyon Varlığı
Kateter Kolonizasyonu		Antiasit Kullanımı
Kateter Çekilme Durumu		Uygun Olmayan Tedavi Alımı

NDS: Nabız Dakika Sayısı, SDS: Solunum Dakika Sayısı, TA: Tansiyon Arteriyel
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi