



**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SAKARYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ YOĞUN
BAKIMLARINDA GÖRÜLEN İNVAZİF FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN İNCELENMESİ**

**HAKAN KUM
UZMANLIK TEZİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Doç. Dr. HAVVA KOCAYİĞİT**

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SAKARYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ YOĞUN
BAKIMLARINDA GÖRÜLEN İNVAZİF FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN İNCELENMESİ

Dr. HAKAN KUM

UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. HAVVA KOCAYİĞİT

2024-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Tez sahibi : HAKAN KUM

Sınav Tarihi : 04.12.2024

Saat: 10.30

Tez başlığı : Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakımlarında Görülen İnvazif Fungal Enfeksiyonların İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Doç. Dr. Havva KOCAYİĞİT		
Üye	Prof. Dr. Ayça TAŞ TUNA		
Üye	Doç. Dr. Onur PALABIYIK		

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez 04/12/2024 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 27/06/2024 tarih ve 164 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

.../.../.....

Hakan KUM

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sürecinde bana destek olan ve yol gösteren değerli Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Aynı zamanda, bu çalışmanın her aşamasında sabır ve hoşgörüsü ile bana rehberlik eden kıymetli danışman hocam Doç.Dr. Havva KOCAYİĞİT'e minnettarım. Tez çalışmamı geliştirmem ve şekillendirmem konusunda bana ilham kaynağı oldu.

Bu süreçte katkıları ve önerileriyle çalışmama destek olan değerli hocalarım Prof.Dr. Ayça TAŞ TUNA 'ya, Doç.Dr. Onur PALABIYIK'a, Doç.Dr. Onur BALABAN'a teşekkürlerimi sunarım. Akademik gelişimimdeki değerli katkıları ve teşvikleri benim için çok kıymetliydi.

Her zaman yanımda olan sevgili aileme, bana sonsuz destek veren kıymetli eşim Meryem KUM'a ve hayatımızdaki yeni ışığımız, sevgili oğluma(Ali Evren) da minnettarım. Varlıkları, bu süreci benim için anlamlı ve değerli kıldı.

Son olarak, eğitim hayatım boyunca bilgisi ve rehberliğiyle bana katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma; birlikte çalıştığım değerli anestezi uzmanlarına; destekleriyle yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma; anestezi teknikerleri ve teknisyenlerine; tüm ameliyathane çalışanlarına, yoğun bakım hemşire ekibi ve tüm yoğun bakım çalışanlarına çok teşekkür ederim. Onların desteği olmadan bu noktaya gelmem mümkün olmazdı.

DR.HAKAN KUM

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Yoğun Bakımda Enfeksiyonlara Yaklaşım	3
2.2 Mantarların Genel Özellikleri	5
2.2.1 Mayalar	6
2.2.2 Küf Mantarları.....	6
2.2.3 Mantarların Virulans Faktörleri	6
2.3 İnvaziv Mantar Enfeksiyonları.....	7
2.3.1 İnvaziv Kandida Enfeksiyonları.....	7
2.3.2 İnvaziv Aspergilloz Enfeksiyonu	10
2.3.3 Mukormikoz (zigomikoz) Enfeksiyonu	10
2.4 Yoğun Bakımda Mantar Enfeksiyonu Risk Faktörleri	11
2.5 İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri	12
2.5.1 Mikrobiyolojik Yöntemler	12
2.5.2 Radyolojik Yöntemler	13
2.5.3 Serolojik Yöntemler	13
2.6 Antifungal Tedaviler.....	15
2.6.1 Kandida	15
2.6.2 Aspergilloz	20
2.6.3 Zigomikoz	21
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1 Verilerin Toplanması	22
3.2 Mikrobiyolojik değerlendirme	22
3.3 Tanımlamalar.....	23
3.4. Çalışma Değişkenleri	24
3.5 İstatistiksel Yöntem.....	24
4.BULGULAR.....	25

4.1. Demografik Veriler, Medikal Bilgiler ve İFE Risk Faktörlerinin Analizi.....	25
4.2 Mortalite analizleri	34
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6.KAYNAKÇA	58
7.EKLER.....	71
7.1. Etik Kurul Onayı.....	71
ÖZGEÇMİŞ	72



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AB/AEA	: Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomi Alanı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGIHO-DGHO	: German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Invasive Aspergillosis
AIDS	: Akut Immün Deficiency Sendrome
APACHE II	:Acute physiology and chronic health evalution: a physiologically based classification system
ARDS	: Akut Respiratuaar Distress Sendromu
BAL	: Bronko-alveoler Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
ECİL-3	: European guidelines for antifungal management in leukemia
EKO	: Ekokardiyografi
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Eosin Metilen Blue
EORTC/MSG	: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer/Mycozis Study Group
ESCMID	: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCANDICU	: Candidemia/İntra-abdominal Candidiasis in European ICU
G-CSF	: Granülosit-Coloni Stimülan Faktör
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GM	: Galaktomannan
HCRT	: High Resolotion Computarize Tomografi
HEKK	: Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HKP	: Hastane Kökenli Pnömoni
HT	: Hipertansiyon

IDSA 2016	: Infectious Diseases Society of America
İA	: İnvaziv Aspergilloz
İAA	: İnvaziv Akciğer Aspergilloz
İFE	: İnvazif Fungal Enfeksiyon
İKE	: İnvaziv Kandida Enfeksiyonu
İPA	: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KDE	: Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KHN	: Kemik Hücresi Nakli
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KT	: Kemoterapi
LAmB	: Lipofilik Amfoterisin B
LP	: Lomber Ponksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MV	: Mekanik Ventilasyon
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
PAAC	: Posterior-anterior Akciğer Grafisi
PCR	: Polimerase Chain Reaktion
PMNL	: Polimorf Nükleer Lökosit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDA	: Sabora Agar
SII	: Sistemin İnflamatuvar İndeks
SVK	: Santral Venöz Katater
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
USG	: Ultrasonografi
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hastaların 14 günlük Beyaz Küre değerleri ortalaması.....	33
Şekil 4.2. Hastaların 14 günlük C-reaktif Protein değerleri ortalaması	33
Şekil 4.3. Hastaların 14 günlük Prokalsitonin değerleri.....	34
Şekil 4.4. Komorbid hastalık varlığına göre mortalite dağılımı.....	36
Şekil 4.5. COVID 19 pozitifliğine göre mortalite dağılımı.....	36
Şekil 4.6. Bakteriyel enfeksiyon varlığına göre mortalite dağılımı.....	36
Şekil 4.7. Katater ilişkili kandidemi varlığına göre mortalite dağılımı.....	36
Şekil 4.8. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında ampirik antifungal tedavi verilme oranları.....	38
Şekil 4.9. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında verilen antifungaller ile üreyen mikroorganizma uyumunun oranları.....	38
Şekil 4.10. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında yeni antifungal verilme oranları karşılaştırması.....	38
Şekil 4.11. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antifungal tedavi kullanma günü karşılaştırması.....	38
Şekil 4.12. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antibiyotik kullanım oranları	
Şekil 4.13. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında SVK varlığı.....	41
Şekil 4.14. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında steroid/KT tedavisi alma oranları.....	41
Şekil 4.15. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında RRT ihtiyacı oranları.....	41
Şekil 4.16. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında inotrop tedavi alma oranları.....	42
Şekil 4.17. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında majör abdominal cerrahi geçirme oranları.....	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Mantar enfeksiyonları risk faktörleri.....	11
Tablo 4.1. Demografik Veriler.....	26
Tablo 4.2. İnvaziv fungal enfeksiyonları risk faktörleri.....	28
Tablo 4.3. Kültür sonuçları ve antifungal tedavilere yönelik veriler.....	30
Tablo 4.4. Antibiyogram sonuçlarına göre antifungal direnç oranları.....	31
Tablo 4.5. Hastaların ekokardiyografi, göz dibi muayenesi, kaba mortalite ve son durumu.....	32
Tablo 4.6. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, Covid, bakteriyel enfeksiyon, katater ilişkili kandidemi varlığına göre mortalite analizi.....	35
Tablo 4.7. Etken üreme yeri, süresi, antifungal tedavi verilerinin mortalite analizi ...	37
Tablo4.8 İnvazif fungal enfeksiyon risk faktörlerinin mortalite analizi.....	40
Tablo 4.9. Laboratuvar sonuçlarına göre mortalite analizi.....	43
Tablo 4.10. Diğer değişkenlere göre mortalite analizi.....	44
Tablo 4.11. Mortaliteye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli modelde regresyon analizi.....	46

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Mantar enfeksiyonları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar arasında ciddi bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yüksek oranda görülen bu enfeksiyonlar, mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır. Bu çalışmada, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2018-2023 yılları arasında İnvazif Fungal Enfeksiyon tanısı konulan hastaların klinik, epidemiyolojik ve mikrobiyolojik verileri retrospektif olarak incelenerek kapsamlı bir değerlendirme yapılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışmada, 2018-2023 yılları arasında yoğun bakım ünitesinde yatan ve İnvazif Fungal Enfeksiyon tanısı konmuş toplam 128 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada kandidemi, kateter ilişkili enfeksiyon ve mortalite gibi klinik durum tanımlamaları kullanılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, yatış tanıları, eşlik eden hastalıklar, risk faktörleri, izole edilen mantar türleri ve tedavi sonuçları veri tabanından alınarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: Hastalarda bakteriyel enfeksiyon (%82,8), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%93,8), sepsis (%80,5) ve mekanik ventilasyon ihtiyacı (%86,7) gibi risk faktörleri yüksek oranlarda saptanmıştır. Mantar üremesi ortalama 30,6 günde görülmüş olup; üreme örneklerinin %84,4'ü kan kültüründen, %10,2'si idrar kültüründen elde edilmiştir. En sık üreyen mantar türü *C. albicans* (%39,8), ardından *C. parapsilosis* (%27,3), *C. glabrata* (%14,8) ve *C. tropicalis* (%9,4) olarak kaydedilmiştir. Mantar üremesinden sonraki ilk ayda hastaların %69,5'i exitus olmuştur. Çalışmada komorbid hastalık ve COVID-19 pozitifliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mortalite oranı yüksek olan grupta ampirik antifungal tedavi, yeni antifungal tedavi verilme oranı ve antifungal tedavi süresi anlamlı olarak daha düşükken, steroid veya kemoterapi tedavisi, renal replasman tedavisi ve inotrop ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Mortalite grubunda mekanik ventilasyon ve sepsis oranları daha yüksek, yatış süreleri daha kısa saptanmıştır. Tek değişkenli analizde komorbid hastalıklar, antifungal tedavi süresi, albümin, C-reaktif protein, nötrofil ve platelet değerleri ile mekanik ventilasyon oranı mortalite açısından anlamlı etki gösterirken; çok değişkenli analizde antifungal tedavi süresi, nötrofil, platelet seviyeleri ve MV ihtiyacı bağımsız mortalite belirleyicileri olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Yoğun bakım ünitelerinde İFE'lar, özellikle kandidemi, ciddi mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Çalışmamız, Türkiye'deki diğer yoğun bakım çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. SVK varlığı, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemi riskini artıran faktörlerdir. Mortalitede ise antifungal tedavi süresi, nötrofil ve platelet sayısı ile mekanik ventilasyon ihtiyacı önemli belirleyiciler olarak öne çıkmıştır. Bu sonuçlar, erken teşhis ve doğru tedavi yönetiminin yanı sıra enfeksiyon kontrol önlemlerinin iyileştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnvazif fungal enfeksiyon, kandidemi, *Candida albicans*, yoğun bakım ünitesi.

ABSTRACT

Analysis of Invasive Fungal Infections Observed in the Intensive Care Units of Sakarya Training and Research Hospital

Introduction and Objective: Fungal infections are a significant health concern, particularly among patients in intensive care units (ICUs). These infections, frequently observed in immunocompromised patients, substantially increase mortality and morbidity rates. This study aimed to retrospectively analyze the clinical, epidemiological, and microbiological data of patients diagnosed with invasive fungal infections in the ICU of Sakarya Training and Research Hospital between 2018 and 2023 to provide a comprehensive evaluation.

Methods: In this retrospective study, data from 128 ICU patients diagnosed with IFIs between 2018 and 2023 were analyzed. Clinical conditions such as candidemia, catheter-related infections, and mortality were assessed. Patient demographics, admission diagnoses, comorbidities, risk factors, isolated fungal species, and treatment outcomes were extracted from the database and analyzed.

Results: High rates of bacterial infection (82.8%), broad-spectrum antibiotic use (93.8%), sepsis (80.5%), and mechanical ventilation requirement (86.7%) were observed as risk factors. Fungal growth was detected on average at 30.6 days, with 84.4% of cultures obtained from blood and 10.2% from urine samples. The most commonly isolated fungal species was *C. albicans* (39.8%), followed by *C. parapsilosis* (27.3%), *C. glabrata* (14.8%), and *C. tropicalis* (9.4%). Within the first month following fungal growth, 69.5% of patients had died. Comorbidities and COVID-19 positivity were associated with mortality. Patients with higher mortality rates had significantly lower empirical antifungal therapy initiation, new antifungal treatments, and antifungal treatment duration, while steroid/chemotherapy use, renal replacement therapy, and inotropic support were significantly higher. Mechanical ventilation and sepsis rates were higher, and hospital stays were shorter in the mortality group. Univariate analysis showed that comorbidities, antifungal therapy duration, albumin, CRP, neutrophil and platelet counts, and MV rates significantly impacted mortality. Multivariate analysis identified antifungal therapy duration, neutrophil and platelet levels, and MV requirement as independent predictors of mortality.

Conclusion: IFIs, particularly candidemia, are a significant cause of mortality and morbidity in ICUs. Our findings align with other ICU studies in Turkey, highlighting central venous catheter presence, mechanical ventilation, and broad-spectrum antibiotic use as key risk factors for candidemia. Mortality predictors included antifungal therapy duration, neutrophil and platelet counts, and MV requirement. These findings emphasize the importance of early diagnosis, effective treatment management, and improved infection control measures.

Keywords: Invasive fungal infection, candidemia, *Candida albicans*, intensive care unit.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mantarlar, doğada geniş alanda bulunan organizmalardır. Doğada var olan yüz binlerce mantar türünden sadece 200-300 kadarı insanlarda hastalığa neden olabilmektedir. Bu türlerin yalnızca bir düzinesi, insanlarda görülen mantar kaynaklı hastalıkların %90'ından sorumludur. Mantarların insanlarda hastalık yapması, genellikle vücudun fizyolojik koşullarının değişmesiyle ilişkilidir. Bu patojen mantarlar, fırsatçı mikroorganizmalar olarak bilinir. Enfeksiyonlar ya kolonizasyon sonucu ya da steril bölgelerin kontaminasyonu ile ortaya çıkar (Enoch ve ark., 2006; Michallet ve ark., 2009; Tortorano ve ark., 2004).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) arasında en sık görülen etkenler, mayalar arasında *Candida* türleri ve küfler arasında *Aspergillus* türleridir. Kandidemi vakaları 1980'lerde hızla artmış olup, başlangıçta en yaygın etken *C. albicans* iken, 1990'ların sonlarına doğru *C. albicans* dışındaki *Candida* türlerinin sebep olduğu kandidemi vakaları artış göstermiştir. İnvaziv aspergilloz (İA) ise 1990'larda artmaya başlamış ve 2001-2005 yılları arasında 1000 nakil başına 20 vaka görülürken, 2005'in ikinci yarısından sonra bu oran iki katına yükselmiştir. Son yıllarda *Fusarium* sp., *Rhizopus* sp., ve *Scedosporidium* sp., gibi yeni faktörler de ortaya çıkmıştır. Son yıllarda İFE vakalarının sayısı artmış, etken türlerin dağılımı değişmiş ve yeni patojenler ortaya çıkmıştır (Tortorano ve ark., 2004).

İFE için birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörlerin içerisinde nötrofil sayısındaki azalma veya nötrofil fonksiyon bozuklukları, organ nakli yapılan hastalar (özellikle nakil sonrası süreçte uygulanan immünsüpresyon tedavisi esnasında), metabolik yapıyı ve bağışıklık sistemi zayıf hale getiren bozukluklar, invaziv girişimler, yoğun bakımda yatış, uzun süreli antibiyotik tedavisi, steroid kullanımı, sitotoksik ilaçlar ve yineleyen komplike cerrahi müdahaleler yer almaktadır (Camps ve ark., 2008; Michallet ve ark., 2009; Guery ve ark., 2009).

İFE mortalite ile morbidite oranının yüksek oluşu, erken tanı ve tedavi uygulamalarını hayati hale getirmektedir. Tanı koymada histopatolojik, mikrobiyolojik (moleküler, seroloji ve kültür) ve görüntüleme tekniklerinden faydalanılmaktadır. Son yıllarda,

İFE'ların erken tanı sürecinde mikrobiyolojik incelemeler arasında yer alan beta glukon testi, galaktomannan antijen testi (GM) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılmaktadır (Michallet ve ark., 2009).

İFE etkenlerinin tür dağılımındaki değişikliklere paralel olarak antifungal ajanlara karşı duyarlılıkları da değişim göstermektedir. Son yıllarda, Aspergillus türlerinde geniş spektrumlu azollere karşı direnç gelişmiştir (Verweij ve ark., 2009; Verweij ve ark., 2004). Candida türlerinde ise azollere karşı direnç artmış ve ekinokandinlere de direnç oluşmuştur. İFE'lerin insidansındaki artışa rağmen geliştirilen yeni antifungal ilaçlar, tedavi başarısını %50 civarında tutmaktadır. Son 30 yılda değişmeyen tek gerçek, erken tanı ve tedaviye başlanmasının, tedavi başarısını önemli ölçüde artırdığıdır (Pfaller ve ark., 2011).

Sonuç olarak, son dönemlerde mantar enfeksiyonlarının sıklığında bir artış, mantar türlerinin dağılımında değişiklikler, kullanılan antifungal ilaçlara karşı duyarlılık, tanı yöntemlerinde yeni serolojik ve moleküler metotların geliştirilmesi durumlarında değişimler gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada, fungal enfeksiyonların yaygınlığında sıklıkla gözlenen değişiklikleri dikkate alarak Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde son altı yıllık süreçte mantar enfeksiyonu tanısı konulmuş hastaların verilerinin taranması planlandı. Bu amaçla 2018 Ocak – 2023 Aralık tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda gelişen İFE epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik (antifungal duyarlılık, cins/tür tayini, risk faktörleri, tanı, COVID-19 ve steroid kullanımı ile birlikteliği, geçirilmiş cerrahi ile ilişkisi vb) açılardan değerlendirildi.

Çalışmadaki primer amacımız Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde gelişen İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda mortalite üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlemektir.

Sekonder amacımız ise kardiyak ve göz tutulumu komplikasyon oranlarını belirlemek ve Covid-19 pandemisinin yoğun bakımlarımızda invaziv fungal enfeksiyon sıklığı, etkenleri ve mortalite üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yoğun Bakımda Enfeksiyonlara Yaklaşım

Yoğun bakımda yatarak tedavi gören bir hastada yeni ortaya çıkan ateş saptandığında öncelikle anamnezinde öykünün derinleştirilmesi ve fizik muayenenin yenilenmesi gerekir. Ateş ise tanım olarak ardarda iki ölçümde 38.3 °C den büyük olan sıcaklıktır (O'Grady ve ark., 2008).

Bir enfeksiyonun belirtisi ateş olabilirken, bazı hastalar ateşsiz ve hatta hipotermik olabilir. Bu durumlarda diğer semptom ve bulgular ya da laboratuvar parametreleri incelenir. Nedeni bilinmeyen taşikardi, hipotansiyon, bilinç değişikliği, idrar çıkışında azalma, trombositopeni, lökositoz ya da lökopeni enfeksiyon için şüphe uyandırmalıdır (O'Grady ve ark., 2008).

Yeni ateş meydana gelen hastada enfeksiyon düşünülüyorsa ilk olarak kan kültürleri alınmalıdır. Hem periferden hem de kataterden alınan kültürlerde birbirinin aynısı bakteri üremesi varsa gerçek bakteriyemidir. Kataterden alınan kültürde üreme varken periferden alınan örnekte üreme yoksa veya periferden alınan örneklerden bir tanesinde üreme var olup diğerinde üreme olmadığında veya klinik ile uyumlu değilse kontaminasyon olabilir (O'Grady ve ark., 2008).

Kateterin üç günden daha fazla mevcut olması, acil durumda yerleştirilmiş olması ve bölgesel inflamasyon belirtilerinin olması katetere bağlı enfeksiyon şüphesini destekler. Rutin günlük vizitlerde bütün kateterlerin gerekliliği değerlendirilmeli, lokal enfeksiyon belirtileri kontrol edilmelidir. SVK bağlı sepsis lehine şüphe varsa çekilmeli sonrasında kültür çalışılmalıdır. Uzun süredir SVK mevcut hastalarda sepsisin %25-45'inde kateterler neden olarak gösterilmiştir (Dimapoulos ve ark., 2009; O'Grady ve ark., 2008).

YBÜ'de ateş, pnömoni sebepli de olabilir. MV pnömoni gelişimine neden olan önemli bir etkidir. Pnömoni için KKY, ARDS ve atelektazi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Pnömoni düşünülüyorsa ilk olarak fizik muayene, PAAC ve sekresyonlar değerlendirilmeli sonrasında klinik bulgular destekliyorsa tomografi istenebilir. Eğer hasta yattığında enfeksiyon belirti ve bulguları bulunmuyorsa hastaneye yatışından 48-72 saat sonra pnömoni gelişmiş ise buna hastane kökenli pnömoni (HKP) denir. HKP tanısında enfeksiyon ve enfeksiyon dışı sebepler birlikte değerlendirilmelidir. Tanının doğru ve zamanında koyulması prognozu etkiler (Dimapoulos ve ark., 2009).

Yoğun bakımda ateş nedenlerinden biri de üriner sistem enfeksiyonlarıdır (ÜSE). Hastaların neredeyse tamamında üriner kateter mevcuttur. İdrarda üreme olduğunda üremeye ek olarak üriner obstrüksiyon, böbrek taşı, yakında geçirilmiş genitoüriner operasyon ve nötropeni mevcutsa akla ilk olarak ÜSE gelmelidir. Üriner katetere bağlı bakteriüri ve kandidüri hemen her zaman kolonizasyon gösterir. Tam idrar tetkiki, gram boyama ve idrar kültürü tanı için kullanılır (Dimapoulos ve ark., 2009).

Yoğun bakımda sıklıkla enteral beslenme solüsyonlarına ve ilaçlarla ilişkili diyare görülebilir. Diyare ile birlikte ateş ve lökositoz mevcut olan hastalarda, son altmış günde antibiyotik kullanılmış ise genellikle etken Clostridium Difficile olabilir. C. Difficile kaynaklı diyarelere birçok antibiyotik sebep olabilir. En sık klindamisin, florokinolon ve sefalosporin kaynaklıdır. Tanı için doku kültürü, enzim immünoassay testler kullanılır (Dimapoulos ve ark., 2009).

Yoğun bakımda sinüzit de ateş sebebi olabilir. Nazal entübasyon bir haftayı geçtiğinde sinüzit riskini artırır. Maxillofasial travmalarda obstrüksiyon nedeni ile sinüzit görülebilir. Sinüzit genellikle birden çok etken kaynaklıdır. Entübe olan hastalarda tanı koymak zordur. Tanının zor konulmasıyla beraber direkt grafi, nazal endoskopi ve tomografi kullanılabilir. Kültür için sinüs ponksiyonu, invaziv mantar enfeksiyonu dışlamak için doku biyopsisi yapılmalıdır (Dimapoulos ve ark., 2009; O'Grady ve ark., 2008).

Cerrahi operasyon sonrası 48 saat içinde görülen ateş enfeksiyon kaynaklı değildir. Sıklıkla atelektaziye bağlıdır. Cerrahi bölgedeki enfeksiyon ya da hematoma ateşe sebep olabilir. Perforasyon nedeniyle acil batın cerrahilerinde ilk 72 saat ateş görülebilir. 4. Gün mevcut veya yeni ortaya çıkan ateş, yeni bir komplikasyon ya da dirençli mikroorganizma ile ilişkili olabilir. Derin ven trombozu, malign hipertermi, pulmoner

emboli, akut rejeksiyon ve kateter ilişkili enfeksiyon postoperatif ateş sebepleri olabilir (O'Grady ve ark., 2008)

Nöroloji ve nöroşirurji hastalarında görülen ateşin % 50 sinde enfeksiyon yoktur. Yeni görülen bilinç değişikliği ve ateşi olan hastalarda lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Ventrikülostomi kateteri ya da ventriküloperitoneal şant mevcut hastalarda ateş görüldüğünde mutlaka beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yapılmalıdır. Menenjit belirtileri görülmesi durumunda kateter çıkarılmalı ve kateterin ucundan kültür alınmalıdır (O'Grady ve ark., 2008).

İntraoperatif kan transfüzyonlarından sonra görülen yüksek ateş ve mononükleoz durumu lökositlerle geçen CMV yahut antijenik stimülasyon nedenli reaksiyon ateşi olabilir.

Prokalsitonin, CRP, TNF alfa, IL-6, TREM-1 belirteçleri enfeksiyonda yükselir. İnflamatuvar olaylarda infeksiyöz durumları ayırmada prokalsitonin ve endotoksin aktivite testi daha yararlı olabilir (O'Grady ve ark., 2008).

Son yıllarda transplantasyon alanındaki gelişmeler, neanotolojide ilerlemeler ve yoğun bakım alanındaki yenilikler hastanelerde yoğun bakımlarda yatan hasta sayısını arttırmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta sayısı arttığı için hastalarda mantar hastalıkları giderek yaygın bir sorun haline gelmiştir (Vincent ve ark., 2017).

2.2 Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar, klorofil içermeyen ve fotosentez yapmayan ökaryotik organizmalardır. Çeşitli besiyerlerinde kolayca çoğalabilirler. Bazı türler, geniş bir pH aralığında (2-11) ve sıcaklık aralığında (0-60°C) üreyebilme yeteneğine sahiptir. Mantarlarda iki ana morfolojik yapı söz konusudur. Bunlar; çok hücreli küf formu (makroform) ve tek hücreli maya formu (mikroform). Bazı mantar türleri sıcaklığa bağlı olarak her iki formu da alabilmekte ve bunlara dimorfik mantarlar adı verilmektedir. Dimorfik mantarlar insan vücudunda maya ve dış ortamda küf formunda bulunmaktadır (Yuluğ, 2002).

2.2.1 Mayalar

Mayalar tek hücreli olmalarının yanında tek çekirdekli bir yapıya sahiptir. Katı besiyerlerinde genellikle 37°C'de 2-3 gün içerisinde opak ya da krem rengi koloniler oluşturmaktadırlar. Çoğalma, tomurcuklanma veya eşeyli sporlanma ile gerçekleşir. Tomurcuklanma (blastokonidyum), maya hücresinin bir bölümünün uzaması ile gerçekleşir. Bazı mayalarda, blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan, hif benzeri yapılar oluşturarak yalancı hif (psödohif) meydana getirirler. Candida türleri hem gerçek hem de yalancı hif oluşturabilirler. Candida albicans, genellikle gerçek hif oluşturmaz; bunun yerine, ana hücreden ayrılmadan uzanan borucuklar oluşturarak "germ tüpü" denilen yapıyı meydana getirir (Saniç, 2006; Yuluğ, 2002). Mikroskopun altında maya hücrelerinde germ tüpü oluşumunu inceleyerek değerlendirilmektedir. Bu yöntem, C. albicans ile diğer maya türlerinin ayırt edilmesinde kullanılır (Saniç, 2006).

2.2.2 Küf Mantarları

Küf mantarlarında temel yapı filament (hif) olup, çok hücreli bir yapıya sahiptirler. Hiflerin oluşturduğu gruplara miçelyum denir ve bu grupların çoğalmasıyla besiyerinde tüysü ve kadifemsi koloniler oluşmaktadır. Yüzeyde kalanlara aerial, besiyeri içine uzanan hiflere vejetatif ve üreme fonksiyonu taşıyanlara çoğalma hifleri denir. Hifleri enine bölen yapılar septa (bölme) olarak adlandırılır. Hifler, septasız ya da septalı olabilmektedir. Genel olarak oda sıcaklığında (26°C) ürerler. Küf mantarlarının 37°C'de çoğalması, invaziv enfeksiyonlar için latent patojenik yeteneklerinin bir göstergesidir (Yuluğ, 2002).

2.2.3 Mantarların Virulans Faktörleri

A - Mantarlar, keroten ve melanin gibi bileşenler içerir. Bu bileşenler, O₂ radikallerini nötralize ederek fagositoza karşı direnç sağlamakta ve oksidatif enzimler tarafından oluşturulan etkiyi azaltmaktadır.

B - Adezyon molekülleri enfeksiyon ve kolonizasyon oluşumunda kritik bir rol oynar.

C - Mantarlar, enzimler ve toksinler üreterek hücrelerin membranını parçalayabilirler.

D - Diğer virulans faktörleri arasında ısıya dayanıklı olması, hücre duvarındaki mannoproteinler ve mannan, kateter enfeksiyonları içinde slaym faktörü ve üreaz değişiminin belirli oranlarda patojenitede rolü oynamaktadır (Saniç, 2006).

2.3 İnvaziv Mantar Enfeksiyonları

2.3.1 İnvaziv Kandida Enfeksiyonları

Kandida türleri insanın doğal florasının bir parçasıdır. Vücuda dışarıdan giren suşlar dışında; gastrointestinal sistem (GIS), genitoüriner sistem ve deriyi kolonize eden suşlara bağlı olarak enfeksiyonların büyük kısmı meydana gelir. GIS mukoza bütünlüğünün hasarlanması, florada bulunan suşların kolonize olmasına ve daha sonra dolaşıma geçmesine yol açar. Deri de bulunan suşlar ise kataterler gibi invazif enstrümanlar yolu ile dolaşıma katılırlar. Yoğun bakım ünitelerinde görülen kandida enfeksiyonu mortaliteyi, yatış süresini ve maliyetleri artırır (Eggimann ve ark., 2003).

Hastadan elde edilen kan kültürlerinden bir tanesinde kandida türünün izole edilmesi kandidemi olarak adlandırılırken, idrar hariç steril vücut sıvılarından kandida izole edilmesi İnvaziv Kandida Enfeksiyonu olarak isimlendirilir (Wisplinghoff ve ark., 2024).

Son yapılan çalışmalarda kandidemi prevelansı 0,687, insidansı 0,69-3,43 iken 10.000 hasta gününde 3-15 arasında olduğu tespit edilmiştir (Kett ve ark., 2011; Leroy ve ark., 2009). Yoğun bakımlarda yaygınlık düzeyi diğer hastalara göre 5-10 kat daha yüksektir (Kullberg ve ark., 2011).

Kandidemilerin %45'inin kandida albicans neden olurken kandida albicans dışı C. Tropicalis ve C. Parapsilosis gibi etkenlerin sıklığında artış görülmektedir (Horn ve ark., 2009). Ülkemizde kandida albicans ile birlikte en sık üreyen iki tür: C. parapsilosiz ve C. Tropicalistir (Alp ve ark., 2015).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının %15'ini kandida türleri oluştururken bunların %95'ini Tropicalis, C. Krusei, C. Albicans, C. Lusitaniae C. Glabrata, C.parapsilosiz ve C.

Guilliermondii oluşturur. Yenidoğanlarda C. Tropicalis ve C. Albicans yaygınlığı artarken erişkinlerde C. Glabrata enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır. C. Albicans kaynaklı KDE sıklığı yaş ile birlikte azalırken C. Glabrata hasta yaşının artmasıyla daha fazla görülmektedir. Kanser hastalarında ise C. Tropicalis diğer türlere kıyasla daha çok görülür. C. Albicans dışı türlerin eksojen geçişi YBÜ ortamı ile dolaylı olarak temas yolu ile ortaya çıkar. Örneğin; C. Parapsilosiz biyofilm oluşturarak kateterler ve inert cihazlarda eksojen olarak taşınabilir. C. Parapsilosiz nazokomiyal olarak taşınabilir ve sağlık çalışanlarının elleriyle hastaneye yayılabilir (Eggimann ve ark., 2003).

Kritik hastalarda nazokomiyal KDE'lerin mortalitesi %35 iken kandida KDE'leri YBÜ'deki oran %35-69 arasındadır (Gudlaugsson ve ark., 2003). Kültürlerde üremenin geç olması nedeniyle tanı koyulamadan hasta kaybedilebilir (Montagna ve ark., 2009). Uygun antifungal tedavi verilemediğinde mortalite her saat %8 artmaktadır (Glöckner ve Karthaus, 2011). İleri yaş, uygun olmayan antifungal kullanılan, APACHE 2 skor yüksekliği, immünsupresif tedavi, kandida türü, uzun süreli venöz kateter mevcudiyeti, önceden mevcut olan böbrek hastalıkları ve kaynağın kontrol edilememesi mortaliteyi arttıran sebeplerdir (Basetti ve ark., 2014).

2.3.1.1. Kandidemi

Kandidemi, kanda kandida türlerinin varlığını tanımlar. Kandidemi, izole bir durum olabilir ya da birden fazla organı etkileyen yaygın bir enfeksiyonun habercisi de olabilir. Kandidemi, sepsise yol açabilir; ancak birçok hastada, özellikle santral kateteri olanlarda, herhangi bir belirgin yerel belirti olmaksızın gelişebilir. Bazen hastalar, invaziv kandidiyazis geçirebilirler ancak bu durum kandidemiye yol açmayabilir (Smith ve Kauffman, 2010).

2.3.1.2. İntraabdominal enfeksiyon

İntraabdominal enfeksiyonlar, çoğunlukla bağırsak operasyonu sonrası anastomoz kaçağı, akut nekrotizan pankreatit veya bağırsak perforasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu durumlar peritonit ve/veya abse oluşumuna neden olabilir ve sepsis gelişimi mümkündür. En sık etken Candida albicans'tır; ancak bazı merkezlerde

Candida glabrata ana patojen olarak tespit edilmiştir. Kandidaya bağlı intraabdominal enfeksiyonların belirtileri, bakteriyel patojenlerle görülen belirtilerden farklılık göstermez ve sıklıkla bakteri-maya enfeksiyonları birlikte bulunabilir (Smith ve Kauffman, 2010).

2.3.1.3 İdrar yolu enfeksiyonu

Kandidüri, yoğun bakım ünitelerinde sık görülür ve genellikle kalıcı mesane kateterleri ile geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımından kaynaklanır. Kandidürisi olan hastaların büyük çoğunluğu kolonize olup üst üriner yol enfeksiyonu veya kandidemi geliştirmez. Ancak, distal obstrüksiyon ile piyelonefrit ve ardından fungemi meydana gelebilir. Hidronefroz ve mantar toplarının varlığını değerlendirmek için USG ve/veya BT gibi görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Birçok çalışma, kandidürisi olan hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir; ancak kandidemi altta yatan ciddi hastalıkların bir göstergesi olabilir, bu nedenle mortalite yalnızca kandida kaynaklı idrar yolu enfeksiyonuna bağlanmamalıdır (Pappas ve ark., 2016).

2.3.1.4 Solunum yolu enfeksiyonu

Kandida türlerine bağlı pnömoni nadirdir. Pulmoner tutulum meydana geldiğinde, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hematogen yayılıma sekonder olarak ortaya çıkar. Enfeksiyon, genellikle akciğer alanı boyunca yaygın nodüler infiltrasyona neden olurken, lobar infiltratlar nadirdir. Kandidüri'de olduğu gibi, Candida türleri ile solunum yolu enfeksiyonu da yoğun bakım ünitesi hastalarında mortalite artışına yol açar ve muhtemelen altta yatan hastalıkların şiddetini yansıtır (Pappas ve ark., 2016).

2.3.1.5 Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu

Beyin cerrahisi operasyonları sonrasında, özellikle kafa içi alet/yabancı cisim yerleştirildiğinde veya kandidemi komplikasyonu olarak, bu durum özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğan yaş grubunda görülür (Pappas ve ark., 2016).

2.3.2 İnvaziv Aspergilloz Enfeksiyonu

Aspergillus enfeksiyonlarının ciddiyeti ve klinik formu, hastanın immünitesine göre değişkenlik göstermektedir. İnvaziv aspergilloz, sağlıklı bireylerde çok nadir görülür. Ciddi nütropenik hastalar ile hematolojik uzun süreli ve ciddi nütropeni, kemik iliği transplantasyonu, kronik ya da akut graft versus host hastalığı, kontrolsüz diyabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, sürekli kortikosteroid kullanımı, devam eden immünosupresyon, hiperglisemi, kronik böbrek yetmezliği ve yoğun bakım ünitesi yatış süresinin uzaması, karaciğer yetmezliği, ileri evre siroz ve sonucu floranın bozulması invaziv aspergilloz için bilinen risk faktörleridir. Enfeksiyonun başarılı yönetilmesi için risk faktörlerini, olası etken mikroorganizmayı, güvenli, işlevsel ve uygun antifungal tedaviyi bilmek gereklidir (Patterson ve ark., 2016).

Olguların %95'inden fazlasında Aspergillus Fumigatus sorumludur ve bu, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en yaygın karşılaşılan mantar enfeksiyonudur. Uzamış nütropeni, sitotoksik tedavi, hematolojik maligniteler, kemik iliği ve organ transplantasyonları, kortikosteroid kullanımı, nötrofil disfonksiyonları ve AIDS, hastalık için risk faktörleridir. İA vakalarının %60'ını invaziv aspergilloz absesi (İAA) oluşturur. Hastalık belirtileri değişkenlik gösterebilir; sürekli ateş, öksürük, nefes darlığı ve daha az sıklıkta hemoptizi görülebilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) çok sayıda nodül ve periferik infiltratlar tespit edilir. Hastalık ilerledikçe, plevra tabanında üçgen şeklinde kavitasyon gelişebilir. Solunum yolu örneklerinden kültür duyarlılığı genellikle düşüktür (%30). Özellikle kemik iliği nakli (KHN) yapılan hastalarda solunum yollarında kolonizasyon artış gösterebilir. Ancak uygun klinik, radyolojik ve konak belirtileri olan hastaların balgamda Aspergillus spp. üremesi tanıyı desteklemektedir. Kan kültürleri içinde etkenin izole edilme oranı çok düşüktür. Alınmış olan doku örneklerinin histopatolojik incelemesinin sonucunda septalı hiflerin gözlenmesi kesin tanı için önemli bir bulgu olarak nitelendirilmektedir (Kutimur ve ark., 2002; Zmeili ve Soubani, 2007).

2.3.3 Mukormikoz (zigomikoz) Enfeksiyonu

Rinoserebral mukormikoz sıklıkla diyabetik ketoasidozda ortaya çıkar ve uzamış nütropeni, steroid kullanımı ile demir yüklenmesi gibi faktörler de riski artırır.

Enfeksiyon genellikle paranazal sinüslerden başlamakla beraber, damak, göz, yüz ve beyne doğru yayılmaktadır. İlk belirtiler arasında yüz ve baş ağrısı bulunur. Burunda pürülan akıntı ve yumuşak dokuda selülit gelişmektedir. Enfekte doku nekrotik hale gelerek koyu bir renk alır. İntrakraniyal arter trombozları nedeniyle nörolojik patolojiler meydana gelir ve bu prognozun kötü bir göstergesidir. Kesin tanı, doku örnekleri içinde mantarın görülmesiyle ve kültürde üretilmesiyle konulmaktadır. Tomografi görüntülerinde mukozalarda kalınlaşma ve kemik destrüksiyonu gözlemlenebilir. Pulmoner mukormikozun klinik bulguları pulmoner aspergilloz ile benzerlik gösterir. Kesin tanı, biyopsi ve kültürle doğrulanır (Bhatti ve ark., 2006).

2.4 Yoğun Bakımda Mantar Enfeksiyonu Risk Faktörleri

Kritik hastalar arasında mantar enfeksiyonlarının risk faktörleri İnvaziv Kandida Enfeksiyonu (İKE), İnvaziv Aspergillozis (İA) ve Mukormikoz (zigomikoz) için ayrı ayrı belirtilmiş olmakla beraber; immün sistemin baskılanması, böbrek fonksiyonlarının bozulması, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, steroid kullanımı gibi birçok ortak risk faktörü de mevcuttur.

Tablo 2.1. Mantar enfeksiyonları risk faktörler

Candida	Aspergillus
-Geniş spektruma sahip antibiyotik kullanımı -Santral venöz katater -Üriner katater kullanımı, -Mekanik ventilasyon -Total parenteral nütrisyon (TPN) -Yanıklar -GIS cerrahisi -Renal yetmezlik,renal replasman tedavisi -Diyabetes Mellitus -Akut nekrotizan pankreatit -İmmün yetmezlik,steroid kullanımı, -KT/RT tedavisi -Hematolojik malignite,nötropeni	- Hematolojik malignite -Ciddi ve uzamış nötropeni -Kemik iliği transplantasyon uygulaması -Kronik ya da akut greft versus host hastalığı -Kontrolsüz diyabet ve hiperglisemi -Düzenli olarak kortikosteroid kullanımı -Kontrolsüz hareket eden inşaat işçileri -Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı -Karaciğer yetmezliği,ileri evre siroz -Kronik böbrek yetmezliği -Uzun yoğun bakım yatış süresi (Carthaus ve ark., 2011).
	Mukormikoz(zigomikoz)

-Solid organ transplantasyonu -Mukozal kandida kolonizasyonu -Bakteriyel enfeksiyon -H₂ reseptör blokör kullanımı başlıca risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Paramythiotou ve ark., 2014).	-Kontrolsüz diyabetes Mellitus -Metabolik asidoz -Yanıklar -İmmün yetmezlik -İntravenöz ilaç bağımlılığı -Uzun süre steroid kullanımı (Petrikos ve ark., 2012).
--	--

2.5 İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri

İnvaziv fungal enfeksiyonların (İFE) tanısında klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı sürecinde, steril örneklerin mikroskopik incelemesi ve mantar kültürü (kültür süreci uzun olabileceğinden direkt incelemede mantar elemanlarının görülmesi) önemli bir rol oynar. Kesin teşhis için histopatolojik inceleme gereklidir. Radyolojik yöntemler arasında X-ray ve yüksek çözünürlüklü BT (HRCT) kullanılır. Ayrıca, β -D-glukan testi, GM testi ve PCR tanıda yardımcı olmaktadır (Hanson ve ark., 2015).

2.5.1 Mikrobiyolojik Yöntemler

Nötropenik hastaların örnekleri incelenirken, laboratuvar çalışanlarına bu durum hakkında mutlaka bilgi verilmelidir. Böylece örneklerde polimorfonükleer lökosit (PMNL) aranmasının gereksiz olduğu anlaşılmalı ve PMNL saptanmaması, örneğin işleme alınmasını engellememelidir (Smith ve Kauffman, 2012). Kan (eş zamanlı kateter kültürü ile), idrar ve hastanın semptomlarına göre kateter giriş yeri, dışkı, balgam ve BOS gibi örneklerin mikrobiyolojik incelemeleri için kültür alınması önerilmektedir. İFE kanıtlamak için, radyolojik bulgular ya da sinüs hassasiyeti söz konusu ise nazal endoskopik inceleme ile kazıntı/biyopsi yapılmalı, deri lezyonları mevcutsa biyopsi ile alınan doku örnekleri de önem taşımaktadır. İFE'de görülen klinik semptomlar spesifik olmamakla beraber, mantar kültürleri genellikle negatif sonuçlanmakta ya da gecikme gözlenmektedir. Antifungal tedaviye erken başlamak ve tanının hızlı konulması olumlu klinik sonuçlar için büyük bir öneme sahiptir. Mantar elementlerinin dokuda gösterildiği histopatolojik yöntem, İFE tanısı konulabilmesi için önemli bir standart olarak kabul edilir. Ancak genel durumu kötü, ek komorbiditesi

olan kritik, trombositopenik veya koagülopatik hastalarda invaziv örnekleme zorluklar yaratabilmektedir (Bille, 2000).

2.5.2 Radyolojik Yöntemler

Radyolojik görüntüleme noninvaziv bir yöntem olmakla beraber, şüpheli İFE tedavi ve hızlı tanı süreçlerinde önemli bir rolü vardır. Uyumlu klinik bulgular ile beraber tipik radyolojik işaretlerin varlığının söz konusu olması İFE için yüksek bir pozitif prediktif değere sahiptir (Hanson ve ark., 2015). Enfeksiyonun yerinin belirlenmesinde, mevcut bulgu ve semptomların yanında biyokimyasal testlerle PAAC, MRG, USG, pelvis ve beyin BT'leri, toraks, abdomen BT'leri, sinüs grafileri de kullanılmaktadır (Mulinde ve Joshi, 1998). Radyolojik olarak en çok görülen İFE pnömoni olmakla beraber, pulmoner enfeksiyonların tespitinde yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), konvansiyonel radyografilere daha hassas bir yapıya sahiptir (Caillot ve ark., 2012). Ancak, immünsuprese hastalarda İFE tanısında önerilen asıl görüntüleme yöntemi düşük doz kontrastsız Toraks BT'dir (Greene, 2005).

2.5.3 Serolojik Yöntemler

GM ve (1,3)- β -D-glukan testleri hücre duvar komponentlerini tespit etmekte kullanılır. Ancak, bu testler antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi, hemodiyaliz, karaciğer hastalığı ve bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Ayrıca, maliyetli oldukları için birçok merkezde rutin olarak yapılmamaktadır (Mulinda ve Joshi, 1998; Giamarellou ve Antoniadou, 2001).

2.5.3.1 Galaktomannan antijeni

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle tespit edilen GM, Aspergillus hücre duvarında yer alan bir heteropolisakkarit antijen olmakla beraber, invaziv pulmoner aspergillozun (İPA) erken teşhis sürecinde antijen titresi kullanılmaktadır. Literatürde, GM >0,5 OD'nin üç ardışık serum örneğinde pozitif bulunmasının duyarlılığı %73,3 ve özgüllüğü %85,9 olarak belirlenmiştir (Okuturlar ve ark., 2015). Serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı için GM sınır değeri hakkında farklı görüşler mevcuttur. İki ardışık pozitif serum örneği kriter olarak kabul

edildiğinde, testin özgüllüğü artmaktadır ve titre artışının gözlenmesi tanı sürecinde yardımcı olabilir (Pfeiffer ve ark., 2006; Wang ve ark., 2019).

Posakonazol ve Vorikonazol gibi yeni ilaçların primer profilakside kullanılmaya başlanması, kemik iliği transplantasyonu (KHN) alıcılarında ve hematolojik malignitesi olan hastalarda İFE insidansını azaltmıştır. Ancak, bu hasta grubunda İPA tanısında kullanılan GM testinin duyarlılığı, antifungal tedavi nedeniyle GM sirkülasyonunun engellenmesiyle düşüş göstermiştir (Döring ve ark., 2015).

European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3) kılavuzunda, yoğun kemoterapi alan lösemi ve allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) hastalarında serum GM indeksinin prospektif olarak izlenmesi önerilmektedir. Bu izlemenin, hasta yatışından itibaren her 2-3 günde bir tekrar edilmesi ve takibin, BT, klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeye birlikte sürdürülmesi gerektiği belirtilmektedir (Marchetti ve ark., 2012).

2.5.3.2 (1,3)- β -D-glukan antijeni

β -D-glukan heterojen bir molekül olmakla birlikte, Zygomycetes ve Cryptococcus türleri dışında çoğu mantarın hücre duvarının bir parçası olmakla beraber, serumda kolorimetrik yöntem ile değerlendirilmektedir. Sınır değeri olarak 30 pg/mL alındığı zaman, invaziv fungal enfeksiyon (İFE) tanısında duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %85 olarak bulunmuştur (Obayashi ve ark., 2008). Bu test Aspergillus türlerine özgü değildir Pneumocystis Jirovecii ve kandida gibi birçok etkenle de pozitif sonuç verebilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında intravenöz immünglobulin ve albümin verilen hastalarda, bakteriyemi durumunda ve lipemik serumlarda yanlış pozitif sonuçlar rapor edilmiştir (Karageorgopoulos ve ark., 2011; Heng ve ark., 2014). ECIL 3 kılavuzuna göre, β -D-glukan antijeni testi İFE tanısı konulmasında yüksek risk grubunda yer alan hastalarda orta kanıt düzeyi (B II) ile tavsiye edilmektedir (Marchetti ve ark., 2012).

2.5.3.3 Moleküler incelemeler

PCR, doğru ve kesin tanı sunan, negatif prediktif değeri %99'dan daha yüksek olan bir tanı yöntemidir. Kan, idrar, BAL, BOS ve doku örneklerinde PCR ile başta Aspergillus

ve kandida DNA'sı olmak üzere daha nadir görülen mantar türleri de saptanabilmektedir (Valero ve ark., 2016). Günümüzde aspergillus için kan ve diğer vücut sıvılarında PCR yönteminin standardizasyonunun olmaması ve kontaminasyon riski olmasından dolayı klinik kullanımda tercih edilmemekle birlikte, güncel EORTC/MSG yer almaktadır (Donnelly ve ark., 2020).

2.6 Antifungal Tedaviler

2.6.1 Kandida

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda invaziv kandidiyazis gelişme riskini azaltmak için çeşitli stratejiler mevcuttur. Bu stratejiler arasında profilaksi, preemtif tedavi ve ampirik tedavi yer almaktadır. Profilaksi, invaziv kandidiyazis riski taşıyan ancak belgelenmiş kolonizasyona sahip olmayan hastalar için uygulanır. Yakın zamanda batin cerrahisi geçirmiş, anastomoz kaçağı ya da tekrarlayan gastrointestinal perforasyonları varlığı bulunan hastalarda kandidemi profilaksisi için flukonazol 400 mg/g kullanılması önerilmektedir (Cornely ve ark., 2012).

Yoğun bakım ünitelerinde yürütülen çalışmaların çoğu, profilaksi stratejisinin etkinliğini değerlendirmeye çalışmıştır. Bu çalışmalar, profilaktik flukonazol kullanımı ile invaziv kandidiyazis ve kandidemi oranlarının anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir (Shor ve ark., 2005).

Preemtif tedavi, kandida ile kolonize olan ve invaziv enfeksiyon gelişme riski taşıyan hastaları hedefler. Bu tedavi, risk faktörleri, Kandida Kolonizasyon İndeksi, Kandida skoru veya biyobelirteçler ve PCR pozitifliği gibi kriterlere dayanarak muhtemel invaziv kandida enfeksiyonlarının tedavi edilmesini amaçlar (Ostrosky-Zeichner ve ark., 2014).

Ampirik antifungal tedavi ise, hastalarda sistemik enfeksiyon belirtileri mevcut olduğunda, laboratuvar sonuçlarıyla neden olan organizmanın tanımlanması beklenmeden uygulanır. Özellikle çoklu organ yetmezliği veya ağır sepsisi olan hastalarda, risk faktörleri varsa, mikrobiyolojik doğrulama beklenmeden antifungal

tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım, tedavi gecikmelerinden kaynaklanabilecek mortaliteyi en aza indirmeyi hedefler (Zilberberg ve ark., 2010).

Kandida izolasyonunda kan kültürlerinde duyarlılık düzeyinin düşük olması ve invaziv abdominal kandida enfeksiyonlarında negatif kan kültürü ihtimalinin yüksek bulunması, İKE için klinik bulgu ve belirtilerin özgün olmaması sebebiyle, klinik risk faktörleri mevcut olduğunda uygun profilaksi veya tedaviye başlanmalıdır (Kullberg ve Arendrub, 2015).

Başlangıç tedavisinde nütropeni görülmeyen kandidemili hastalar için ekinokandinler önerilmektedir. Kritik durumda olmayan ve flukonazol dirençli kandida türü düşünülmeyen hastalar için ise alternatif olarak flukonazol kullanılabilir. Alternatif tedavi yapılamıyorsa, azollere veya ekinokandinlere intolerans varsa, diğer tedavilere direnç gösteriyorsa ya da kriptokok gibi kandida dışı maya enfeksiyonu olasılığı varsa, LAmB kullanılabilir. Ampirik antifungal tedaviye rağmen 4-5 gün içerisinde anlamlı klinik yanıt yoksa ve İKE kanıtı olmayan hastalarda antifungal tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (Pappas ve ark., 2016).

Avrupa Kılavuzu'na göre, nütropenik olmayan kandidemili hastalar için ilk tercih olarak ekinokandinler önerilmektedir. Alternatif tedavi seçenekleri arasında amfoterisin B ve vorikonazol bulunmaktadır. Ekinokandin grubuna dahil olan anidulafungin, mikafungin, kaspofungin ve etkili ve güvenli olmaları, az sayıda ilaç etkileşimi göstermeleri sebebiyle kandideminin başlangıç düzeyindeki tedavide önemli bir yer tutmaktadır (Cornely ve ark., 2012).

Başlangıç tedavisinin ilk aşamasında kaspofungin için günlük 70 mg yükleme dozunun ardından günlük 50 mg idame dozu, mikafungin için günlük 100 mg ve anidulafungin için günde 200 mg yükleme dozunun ardından günde 100 mg idame dozu önerilmektedir (Pappas ve ark., 2016).

Kritik olmayan durumda ve flukonazol dirençli kandida türleri ile enfeksiyonu beklenmeyen hastalar için, intravenöz veya oral flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg/g) yükleme dozunun devamında 400 mg/gün idame dozu başlangıçta alternatif tedavi olarak uygulanabilmektedir (Pappas ve ark., 2016).

Candida parapsilozis enfeksiyonlarında, flukonazol ekinokandinlerden daha başarılıdır. Fakat yoğun bakım ünitesindeki hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmış olmasına rağmen ateş devam ediyor ve APACHE 2 skoru 16'dan büyükse, flukonazol uygun değildir; daha potent bir antifungal ajan tercih edilmelidir (Cornely ve ark., 2012).

Vorikonazol etkili bir seçenek olup, günde iki dozda 400 mg (6 mg/kg) yükleme dozu ve devamında 200 mg (3 mg/kg) idame dozu şeklinde uygulanabilir. Ancak, başlangıç tedavisinde vorikonazolün flukonazolden üstünlüğü kanıtlanmamıştır. C. Crusei'nin etken olduğu kandidemde, seçili hastalarda oral tedaviye geçerken vorikonazol kullanılabilir. C. glabrata kaynaklı enfeksiyonlarda, etken flukonazol veya vorikonazole duyarlı ise bu ajanlar kullanılabilir; ancak ekinokandinlerin kullanımı daha uygun bir tercihtir (Pappas ve ark., 2016).

MSS, göz ve üriner sistem gibi bazı dokulara ekinokandinlerin geçişi yetersiz kalmaktadır. Primer üriner sistem enfeksiyonlarında, duyarlılığa göre flukonazol, vorikonazol veya amfoterisin B tercih edilebilir (Pappas ve ark., 2016).

Metastatik semptomlar bulunmuyorsa, kan dolaşımından kandida temizlendikten ve komplikasyonlar düzeldikten sonra tedaviye iki hafta boyunca devam edilmelidir. Günlük ya da gün aşırı kontrol kan kültürlerinin alınması önerilmektedir (Pappas ve ark., 2016; Cornely ve ark., 2012).

Klinik belirtilerde kötüleşme, iyileşme görülmemesi veya tedavinin üçüncü gününden sonra kan kültürlerinde üremenin devam etmesi, tedavi başarısızlığını işaret eder. Bu durumda, antifungal tedavinin spektrumu veya dozu, santral venöz kateter veya farklı bir enfekte yabancı cisim varlığı, kardiyak endokardit, abse veya septik tromboz varlığı araştırılmalıdır. Antifungal tedaviye rağmen ateş devam ediyorsa, organ tutulumunun gözden geçirilmesi gereklidir (Pappas ve ark., 2016; Cornely ve ark., 2012).

Tanı anında kandidemi hastalarının %16'sında göz tutulumu bulunur ve bunların %1.6'sında endoftalmit görülür. Kandidemi tespit edilen hastaların göz muayenesi normal olsa bile tedavi sürecinde yaklaşık %18 oranında göz tutulumu gelişebilir.

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar, yüksek serum beta-glukan düzeyi ya da tekrarlayan kan kültürü pozitifliği göz tutulumu riskini artırmaktadır. Kandidemi varlığında, tedavinin ilk haftasında ve tedaviyi sonlandırmadan önce yeni lezyonların değerlendirilmesi amacıyla göz muayenesi tekrarlanmalıdır. Göz tutulumu mevcut hastalarda flukonazol veya vorikonazol, lipozomal amfoterisin B, makula tutulumu mevcutsa intravitreal amfoterisin B deoksikolat veya vorikonazol enjeksiyonu ve seçilmiş vakalarda vitrektomi önerilir. Klinik yanıt temel alınarak tedavi en az 4-6 hafta sürdürülmelidir. (Pappas ve ark., 2016).

Kan kültüründe kandida üremesi saptandığında endokardit ihtimali mutlaka değerlendirilmelidir. ESCMID, transözofageal ekokardiyografiyi önermektedir. Doğal kapak endokarditi için, kapak replasmanı ve yüksek doz ekinokandinler veya lipozomal amfoterisin B ve flusitozin kullanılması, kapak replasmanı sonrası ise tedavinin en az 6 hafta sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Oral tedaviye flukonazol, vorikonazol veya posakonazol ile geçiş yapılabilir. Protez kapak endokarditleri, doğal kapak endokarditleri gibi tedavi edilmeli ancak uzun süreli baskılama tedavisi uygulanmalıdır (Pappas ve ark., 2016).

Nötropenik olmayan kandidemi hastalarında, IDSA 2016 ve ESCMID 2012 kılavuzları kateterin çıkarılmasını önermektedir. Eğer kateter çıkarılamıyorsa bir ekinokandin ya da lipid formülasyonlu amfoterisin B tercih edilmesi önerilmektedir (Pappas ve ark., 2016; Cornely ve ark., 2012).

İntraabdominal kandida enfeksiyonu tedavisinde, hastalar klinik bulgularla birlikte değerlendirilmeli ve kültürde kandida üremesi saptananlara antifungal tedavi başlanmalıdır. Kandida üremesi olmasa bile, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavi uygulanmalı ve kaynak kontrolü, drenaj veya cerrahi debridman yapılmalıdır (Pappas ve ark., 2016).

Asemptomatik kandidürisi olan hastalarda, risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Düşük doğum ağırlığına sahip olan yenidoğanlar, ürolojik cerrahi planlanan kandidürili hastalar ya da nötropenik vakalar tedavi edilmelidir.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde LAmB ve flusitozin kullanılırken, idame tedavide flukonazol veya vorikonazol tercih edilmektedir. Enfekte aletler çıkarılmalı, eğer çıkarılamıyorsa intraventriküler amfoterisin B deoksikolat uygulanmalıdır (Pappas ve ark., 2016).

Nötropenik hastaların tedavisinde önerilerin değişmediği görülmektedir. Kaspofungin günlük 70 mg yükleme dozu sonrasında günlük 50 mg idame, mikafungin 100 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün yükleme dozu sonrasında günlük 100 mg idame dozunda verilmelidir (Pappas ve ark., 2016).

ECIL’de hematolojik hastalığı olan vakalarda mikafungin, anidulafungin ve kaspofungin ilk seçilecek ajanlar arasında yer almaktadır. Kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmekle beraber, klinik açıdan yüksek düzeyde semptom göstermeyen bireylerde daha önce tedavi kullanımı söz konusu değilse tedavi sürecine flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg/g) ile başlanmakta, 400 mg/gün (6 mg/kg/g) ile tedavi süreci devam ettirilmektedir (Tissot ve ark., 2017).

Eğer küf enfeksiyonu eklenme riski düşünülüyorsa, vorikonazol günde iki doz olmak üzere 400 mg (6 mg/kg) yükleme dozu ve sonrasında 200-300 mg (3-4 mg/kg) idame dozu ile kullanılmaktadır. Klinik olarak duyarlı ve stabil izolatlarla enfekte hastalarda, kan dolaşımının temizlendiği ortaya konulmuş ise nötropeni boyunca vorikonazol geçiş tedavisi olarak değerlendirilebilir (Pappas ve ark., 2016).

ECIL’de vorikonazol; hematolojik tanı konulan bireylerde orta düzeyde, diğer nötropenik hastalarda ise güçlü düzeyde uygulanması önerilmektedir. Nötropeni süresi, hasta takip ve tedavisinde önemlidir. Uzun süren nötropeni beklentisi varsa dirençli kandidemi olgularına granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) veya granülosit transfüzyonu düşünülebilir (Tissot ve ark., 2017).

Tedavi süresini belirleme noktasında genel görüş, metastazı bulunmayan vakalarda nötropeni ile beraber belirti ve bulguların gerilemesini beklemektir. Birinci negatif kan kültürü sonrası 14 gün tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (Moussed ve ark., 2014; Tissot ve ark., 2017).

2.6.2 Aspergilloz

Aspergillozis enfeksiyonlarında kesin tanı, örneklerin elde edilme ve etkenlerin üretilme zorlukları nedeniyle genellikle mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, preemtif tedavi yaklaşımı sıklıkla kullanılarak olası tanı temelinde tedaviye başlanmaktadır. Tedavi sürecinde altta yatan hastalıklar, ilaç etkileşimleri ve ilaçların plazma düzeyleri değerlendirilerek kişiselleştirilmelidir. Erken tedaviye başlama mortaliteyi azaltmaktadır, ancak optimum başlama zamanı net olarak belirlenmemiştir. Mikrobiyolojik parametrelere (galaktomannan, aspergillus PCR, B-glukan) göre preemtif tedavinin faydalı olduğu saptanmıştır (Moussed ve ark., 2014).

Nötropenik olmayan YBÜ hastalarındaki İA primer tedavisinde vorikonazol önerilmektedir. Alternatif tedaviler olarak LAmB veya ekinokandinler kullanılabilir. Rehberlerde, primer tedavide vorikonazol kullanımı güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Vorikonazol, başlangıçta 6 mg/kg intravenöz (iv) olarak her 12 saatte bir, daha sonra idame dozu olarak yaklaşık 4 mg/kg her 12 saatte bir uygulanır. Oral tedavi için rutin doz 200 mg her 12 saatte bir olup, bu doz 4 mg/kg'a kadar arttırılabilir. Ciddi semptom gösteren vakalarda parenteral formunun kullanılması tavsiye edilmektedir (Walsh ve ark., 2008).

Primer tedavide, IDSA, LAmB ve vorikonazolu eşit düzeyde önermektedir. Ancak, AGIHO-DGHO ve ECIL rehberlerinde LAmB, vorikonazole alternatif olarak önerilmektedir. LAmB'nin 10 mg/kg/gün ve 3 mg/kg/gün dozlarında karşılaştırmalı bir çalışmada, doz arttıkça yan etkilerin arttığı ve etkinliğin değişmediği gözlemlenmiş, bu nedenle 3 mg/kg/gün dozunda kullanımı önerilmiştir (Moussed ve ark., 2014; Walsh ve ark., 2008).

Ekinokandinlerden kaspofungin, olası invaziv ya da kanıtlanmış İA tanısı almış ve diğer tedavilere yanıt vermeyen veya intolerans gelişen hastalarda kullanılmaktadır. mikafungin ve anidulafungin de aspergillus türlerine karşı etkilidir. Vorikonazol tedavisinden faydalanan hastalarda yanıt alınmadığında veya direnç geliştiğinde, tedavinin başka bir sınıftan bir ajanla değiştirilmesi önerilmektedir. Bu durumlarda AmB veya ekinokandin grubundan bir ajan ile tedavi değişikliği yapılabilen veya kombinasyon tedavisi uygulanabilir (Walsh ve ark., 2008).

İA tedavisinin başarılı olmasının temel dayanağının riski ortadan kaldırmak olduğu görülmektedir. Yüksek dozlarda kortikosteroid kullanımı durumunda bu tedavinin kesilmesi ve uzun dönemde bulunan nötropenik hastalarda nötropeniye düzeltmek gibi konak savunmasının restorasyonu prognoz için büyük bir önem taşımaktadır. Bu noktada granülosit transfüzyonları ile granülosit koloni stimüle edici faktör kullanılabilmektedir (Moussed ve ark., 2014; Walsh ve ark., 2008).

İA tedavisinin süresi kesinleşmiş olmamakla beraber, genellikle nötropeni düzelene ya da lezyonlar iyileşene ve kadar tedavi tavsiye edilmektedir. İA tedavisinin minimum 6-12 hafta sürdürülmesi, immünsüpresyon süresi boyunca ve lezyonlar düzelene kadar devam edilmesi önemlidir (Moussed ve ark.,2014; Walsh ve ark.,2008).

İA şüphesi bulunan nötropenik hastalarda ampirik tedavi uygulama sürecinde, kanıtlanmış İA için önerilen dozlarda ve sürelerde LAmB, kaspofungin, vorikonazol veya mikafungin kullanılmalıdır. Aspergilloz profilaksisi alan nötropenik hastalarda ateşin devam etmesi durumunda direnç olasılığı kadar fungal olmayan nedenler de araştırılmalıdır (Patterson ve ark., 2016).

Nötropenisi uzamış ve İA için risk grubunda yer alan hastalarda posakonazol ile profilaksi güçlü kanıt düzeyinde tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, mikafungin ve vorikonazol da daha düşük kanıt düzeyinde olmak üzere profilaksi amaçlı kullanılmaktadır. İtrakonazol ve kaspofungin ise alternatif olarak profilakside yer alabilir (Patterson ve ark., 2016).

2.6.3 Zigomikoz

Lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg) genellikle tedavide tercih edilen bir ajandır. Bu ilaç, ekinokandinler ve posakonazol dışındaki diğer azollere karşı direnç göstermektedir (Petrikos ve ark.,2012).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Verilerin Toplanması

Toplam 128 hastandan alınan invaziv örneklerden elde edilen üreme sonuçları değerlendirilmiştir. Tek bir hastaya ait aynı kültür üremelerinden yalnızca bir tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların bilgileri için hastane bilgi yönetim sisteminden veriler alınmıştır. Klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

3.2 Mikrobiyolojik değerlendirme

Fungal enfeksiyon düşünülen hasta örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına oda sıcaklığında 2 saatten kısa süre içinde uygun koşullarda transfer edilmiştir.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan örnekleri BD BACTEC™ kan kültür cihazına yüklenmiştir. Cihaz pozitif sinyal verdikten sonra kanlı, eozin metilen blue (EMB) ve Saboruaud dekstroz agara (SDA) ekimleri yapıp, 37°C de 24 saatlik inkübasyon için etüve konulmuştur. Ertesi gün değerlendirilen SDA plaklarında saf olarak koloniler etken olarak kabul edilmiştir.

İdrar örnekleri semikantitatif ekim yöntemiyle kanlı, EMB ve saboruaud dekstroz agara ekildikten sonra 37°C de 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Ertesi gün değerlendirilen örneklerde saf biçimde 10⁵ cfu/ml mantar üremesi görülmüş ise etken olarak kabul edilmiştir.

Balgam ve trakeal aspirat örnekleri öncelikle gram boyamalı inceleme ile Bartlett skorlamsına göre değerlendirilmiş ve bu skorlamaya göre uygun olan örneklerin kanlı, EMB, çikolotalı ve saboruaud dekstroz agara ekimi yapılmıştır. Etüvde 37°C de 24 saatlik inkübasyon sonrası örnekler değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kliik örneklerin tümü matriksle desteklenmiş lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF-MS) sistemiyle (Bruker, Almanya) tanımlanmıştır. Etken kabul edilen mantarın antibiyotik duyarlılık testi VITEK® 2 (bioMérieux, Fransa) ile yapılmıştır. Güncel European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberine göre antibiyotik duyarlılık testleri raporlanmıştır.

3.3 Tanımlamalar

Klinik bulgu ve belirtileri bulunan bir hastada bir ya da daha fazla sayıda kan kültüründe kandida türlerinin izole edilmesi “kandidemi” olarak tanımlanmaktadır (Yapar ve ark., 2019).

Üreme gününde, iki günün üzerinde bir zaman dilimini santral kateteri mevcut olarak geçirmiş bir hastada görülen, laboratuvar sonuçları ile teyit edilmiş kan dolaşımı enfeksiyonu katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024).

Hastaların izlem sürecinde kan kültüründen kandida üretilmesinin ardından ilk 30 gün içerisinde gelişen ölüm “kaba mortalite” olarak ifade edilmektedir (Pappas et al., 2016).

Kandida Skoru, yoğun bakım hastalarında kandidemi riskini değerlendirmek için kullanılan bir klinik skordur. Bu skor, enfeksiyon riski yüksek olan hastaların erken tanısına yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiştir.

Kandida Skoru şu faktörlerden oluşur, TPN (1 puan), geçirilmiş cerrahi (1 puan), sepsis (2 puan), birden fazla yerde kolonizasyon (1 puan). Bu dört faktörün toplamına göre Candida Skoru hesaplanır. Eğer skor $\geq 2,5$ ise, hastanın kandidemi riski yüksek olarak değerlendirilir ve ileri testler veya tedavi seçenekleri düşünülür (Leon ve ark., 2006).

Akut Fizyoloji Skoru ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru hastaların yatışından sonra ki ilk 24 saatteki fizyolojik değişkenlerinden sapmalar, Gaskow Koma Skalasından elde edilen puan (15-GKS), hastanın yaşından dolayı alacağı puan ve planlı cerrahisi olup olmadığına göre alacağı puanlar toplanarak elde edilir. Toplam puan en fazla 71 olarak hesaplanabilir. Skorlamadan elde edilen puan arttıkça hastalığın ciddiyeti ve mortalite tahmini artar. Toplam skor 25 iken mortalite tahmini % 25, 35 iken mortalite tahmini %80 in üzerinde çıkar. Benzer şekilde bu skor

20 nin üzerinde olduğunda invaziv mantar enfeksiyonu ihtimalinin arttığı bilinmektedir (Naved ve ark., 2011).

3.4. Çalışma Değişkenleri

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye yatış tarihi, yatış tanıları (travma, sepsis, solunum yetmezliği, santral patolojiler, kardiyak patolojiler, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası yoğun bakım ihtiyacı, kanser, febril nötropeni), eşlik eden hastalıklar (solid tümör, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler olay, hematolojik malignensi, HIV, diabetes mellitus, immun hastalıklar, kalp yetmezliği, SVO, solid organ nakli), risk faktörleri (bakteriyel enfeksiyon varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakım yatış süresi, santral venöz katater varlığı, solid tümör varlığı, steroid/kemoterapi tedavisi varlığı, inotrop tedavi alması, son 30 gün içerisinde majör abdominal cerrahi geçirmiş olması, sepsis, bakteriyemi, mekanik ventilasyon, üriner katater varlığı, kan transfüzyonu ihtiyacı, hematolojik malignite, inotrop tedavi, renal replasman tedavisi ihtiyacı, HIV ,total parenteral beslenme, kan transfüzyonu) etken kandida cinsi, antifungal duyarlılık paterni, etken izolasyon tarihi, izolasyon sonrası sağ kalım (exitus, servis, taburcu), verilen antifungal tedavi ,ekokardiyografi ve göz dibi muayene bilgilerine Enfeksiyon Kontrol Komitesi (HEKK) “Hasta İzlem Formu” ve hastane veri tabanından ulaşılarak kayıt altına alınmıştır. Üreme süresi hastaneye yatış etken izolasyon tarihi arasındaki süre olarak değerlendirilmiştir.

3.5 İstatistiksel Yöntem

Yapılan bu çalışmada tanımlayıcı istatistikler arasında yer alan ortalama, standart sapma, medyan en yüksek, en düşük, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım sağlama durumları kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçülmüştür. Normal dağılımın sağlanmadığı nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığı durumlarda fischer test kullanılmıştır. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler, Medikal Bilgiler ve İFE Risk Faktörlerinin Analizi

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 128 hastanın 77 si erkek (%60.2) 51 i kadındı (%39.8). Yaş ortalaması 65.9 ± 20.7 olarak saptandı. Hastaların 95 tanesinin komorbid hastalığı mevcuttu (%74.2) ve KAH, HT, DM en sık görülen komorbid hastalıklar olarak görüldü. 128 hastanın 42 si Solunum Yetmezliği (%32.8), 23 tanesi Post Resüsitasyon Sendromu (%18), 21 tanesi Sepsis (%16.4) ve 13 tanesi Travma (%10.2) tanılarıyla yatan hastalardı. Hastaların 85 tanesi Kateter ilişkili kandidemi olarak kabul edilmiştir (%66.4). 23 hasta ise COVID 19 (+) (%18) olarak saptanmıştır. Hastaların Apache skoru ortalaması 35.1 ± 19.1 iken, Candida skoru ortalamaları 2 ± 1 olarak saptanmıştır (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Demografik Veriler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		16,0 - 97,0	71,0	65,9 ± 20,7	
Cinsiyet	Kadın			51	39,8%
	Erkek			77	60,2%
Komorbid Hastalık	(-)			33	25,8%
	(+)			95	74,2%
<i>KAH</i>				28	21,9%
<i>HT</i>				24	18,8%
<i>DM</i>				12	9,4%
<i>KOAH</i>				11	8,6%
<i>SVO</i>				11	8,6%
<i>KKY</i>				9	7,0%
<i>KBY</i>				8	6,3%
<i>Bakım Hastası</i>				6	4,7%
<i>Diğer</i>				72	56,3%
Yatış Tanısı	Solunum Yetmezliği			42	32,8%
	Post Resüsitasyon Sendromu			23	18,0%
	Sepsis			21	16,4%
	Travma			13	10,2%
	Santral Patoloji			12	8,6%
	Postoperatif			8	6,3%
	Kardiyak Patoloji			6	4,7%
	Kanser			2	1,6%
	Febril Nötropeni			1	0,8%
Covid +	(-)			105	82,0%
	(+)			23	18,0%
Katater	İlişkili (-)			43	33,6%
Kandidemi	(+)			85	66,4%
Apache II Skoru		5,0 - 94,0	35,5	35,1 ± 19,1	
Candida Skoru		0,0 - 4,0	2,0	2,0 ± 1,0	
Candida Skoru	0			14	10,9%
	I			10	7,8%
	II			70	54,7%
	III			29	22,7%
	IV			5	3,9%

Hastaların ortalama yoğun bakım yatış süreleri 50,9 gün iken, ortalama hastanede yatış süreleri 53,4 olarak saptanmıştır. Hastaların 106 tanesinde bakteriyel enfeksiyon mevcuttu ve 120 tanesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vardı. 48 hastada bakteriyemi, 103 hastada sepsis tablosu mevcuttur. 111 hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştür. 92 hastada SVK vardır ve bunların 85 tanesi katater ilişkili kandidemi olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.2).

Hastaların 2 tanesinde Solid tümör mevcuttu ve 5 tanesi major abdominal cerrahi geçirmişti. 38 hastada steroid/kt kullanımı mevcuttu ve 4 tanesinde ise Hematolojik malignite tanısı vardı. Hastaların 69 tanesinde inotrop tedavi ihtiyacı görülmüştür ve 59 tanesinde ise renal replasman tedavisi ihtiyacı olmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İnvaziv fungal enfeksiyonları risk faktörleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yoğun Bakımda Yatış Süresi		2,0 - 420,0	35,5	50,9	± 57,9
Yatış Süresi		2,0 - 420,0	36,0	53,4	± 58,4
Bakteriyel Enfeksiyon	(-)			22	17,2%
	(+)			106	82,8%
Antibiyotik Kullanımı	(-)			8	6,3%
	(+)			120	93,8%
SVK Varlığı	(-)			36	28,1%
	(+)			92	71,9%
Solid TM	(-)			126	98,4%
	(+)			2	1,6%
Steroid/KT Tedavisi	(-)			90	70,3%
	(+)			38	29,7%
Hematolojik Malignite	(-)			124	96,9%
	(+)			4	3,1%
RRT İhtiyacı	(-)			69	53,9%
	(+)			59	46,1%
İnotrop Tedavi	(-)			59	46,1%
	(+)			69	53,9%
Major Abdominal Cerrahi	(-)			119	93,0%
	(+)			9	7,0%
Sepsis	(-)			25	19,5%
	(+)			103	80,5%
Bakteriyemi	(-)			80	62,5%
	(+)			48	37,5%
MV	(-)			17	13,3%
	(+)			111	86,7%
Üriner K	(-)			0	0,0%
	(+)			128	100,0%
Kan TX	(-)			45	35,2%
	(+)			83	64,8%
HIV	(-)			127	99,2%
	(+)			1	0,8%
TPN	(-)			106	82,8%
	(+)			22	17,2%

Hastalarda mantar kültür pozitif olma (maya sinyali) günü 30.6+-44.9 olarak görüldü. Üremelerin 108 tanesi kan kültüründe, 13 tanesi idrar kültüründe, 4 tanesi trakeal aspirat kültüründe, 3 tanesi ise yara yeri kültüründe olduğu görüldü. 94 hastaya kültür sonucu ve antibiyogram sonucu çıkmadan önce ampirik antifungal tedavi verilmişti. 58 hasta flukonazol (%45.3), 26 hasta kaspofungin (%20.3) ampirik olarak aldı. 74 tanesi üreyen mikroorganizma ile uyumlu olduğu görüldü. 14 hastada üreyen mantar verilen ampirik antifungal ajana dirençli iken, 24 hastaya yeni antifungal tedavi verildiği saptandı. Hastalar ortalama 10.2+-9.6 gün antifungal tedavi aldı (Tablo 4.3).



Tablo 4.3. Kùltür sonuçları ve antifungal tedavilere yönelik veriler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Mantar Üreme Yeri	İdrar KX			13	10.2%
	Kan KX			108	84.4%
	TAK			4	3.1%
	Yara KX			3	2.3%
Mantar Üreme Süresi		0.0 - 364.0	20.0	30.6 ± 44.9	
İzole Edilen Mantar KX	Candida Albicans			51	39.8%
	Candida Parapsilozis			35	27.3%
	Candida Tropicalis			19	14.8%
	Candida Glabrata			12	9.4%
	Candida Dubliniensis			3	2.3%
	Candida Kefyr			2	1.6%
	Candida Auris			2	1.6%
	Candida Ciferri			2	1.6%
	Candida Lusitane			1	0.8%
	Trichosporon Asahii			1	0.8%
Ampirik Antifungal Tedavi	(-)			34	26.6%
	(+)			94	73.4%
<i>Flukonazol</i>				58	45.3%
<i>Kaspofungin</i>				26	20.3%
<i>Amfoterisin B</i>				3	2.3%
<i>Anidilafungin</i>				3	2.3%
<i>Mikofungin</i>				2	1.6%
<i>Amfoterisin</i>				1	0.8%
<i>Vorikonazol</i>				1	0.8%
Üreyen MO İle Uyumlu Mu	(-)			14	10.9%
	(+)			73	57.0%
	Sonuç Yok			41	32.0%
Yeni Antifungal Verildi Mi	(-)			104	81.3%
	(+)			24	18.8%
<i>Kaspofungin</i>				9	7.0%
<i>Flokonazol</i>				8	6.3%
<i>Mikofungin</i>				4	3.1%
<i>Amfoterisin B</i>				2	1.6%
<i>Caspofungin</i>				1	0.8%
Antifungal Tedavi Kullanma Günü		0.0 - 52.0	8.0	10.2 ± 9.6	

Kültürlerin 51 tanesinde *C.albicans* üredi ve en sık üreyen etken olmuştur. Bunu 35 tanesinde *C.Paraspsilosis*, 19 tanesinde *C.Glabrata*, 12 tanesinde *C.Tropicalis* takip etmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Antibiyogram sonuçlarına göre antifungal direnç oranları

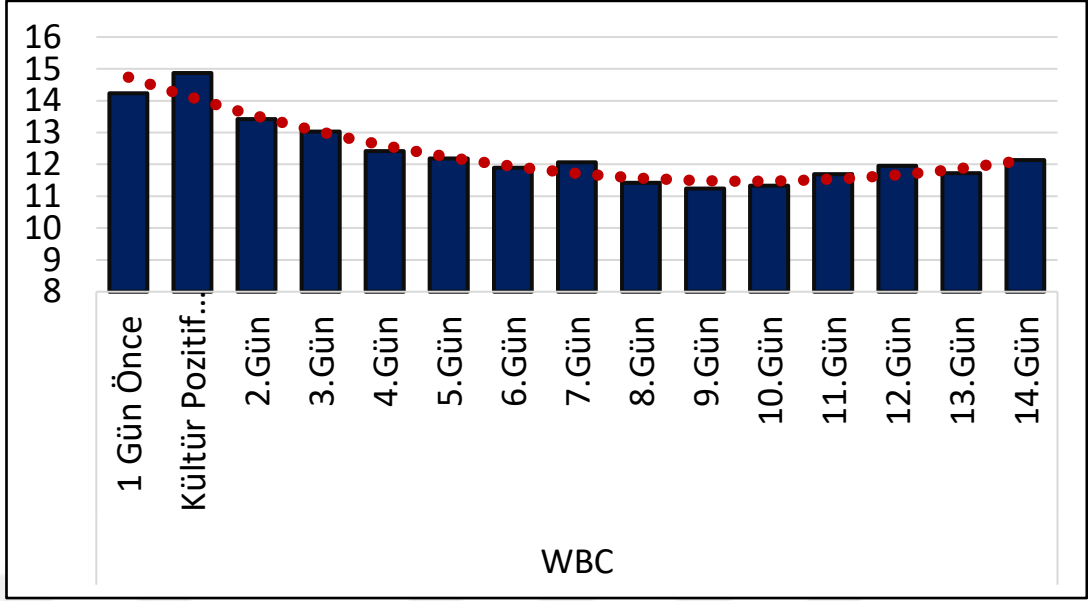
		n	%
Vorikonazole R	(-)	106	82.8%
	(+)	5	3.9%
	Bilgi Yok	17	13.3%
Amfoterisin B R	(-)	107	83.6%
	(+)	6	4.7%
	Bilgi Yok	15	11.7%
Kaspofungin R	(-)	111	86.7%
	(+)	2	1.6%
	Bilgi Yok	15	11.7%
Mikafungin R	(-)	112	87.5%
	(+)	2	1.6%
	Bilgi Yok	14	10.9%
Flukonazol R	(-)	98	76.6%
	(+)	14	10.9%
	Bilgi Yok	16	12.5%

Hastaların yapılan ekokardiyografilerinde, 2 tanesinde vejetasyon, 60 tanesi normal olarak değerlendirilmiştir, 66 tanesine Ekokardiyografi yapılamamıştır. Benzer şekilde yapılan göz dibi muayenelerin 2 hasta da Candida ile uyumlu değişiklikler izlenirken 45 hasta normal, 81 hastada göz dibi muayenesi yapılamamıştır (Tablo 4.5).

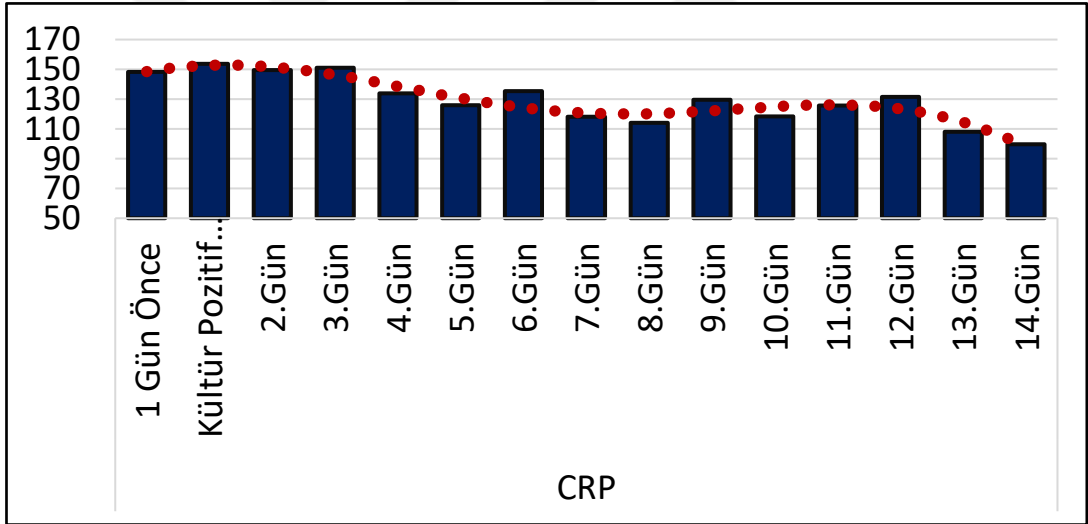
Yatış süreleri ortalama 53.4+-58.4 olarak hesaplandı. Mantar üremesi görüldükten 1 ay içinde 89 hastanın exitus olduğu(%69.5), 99 hastanın ise son durumda hastanede exitus olduğu saptanmıştır. 21 hasta taburcu, 8 hasta ise servise devir edilmiştir (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hastaların ekokardiyografi, göz dibi muayenesi, kaba mortalite ve son durumu

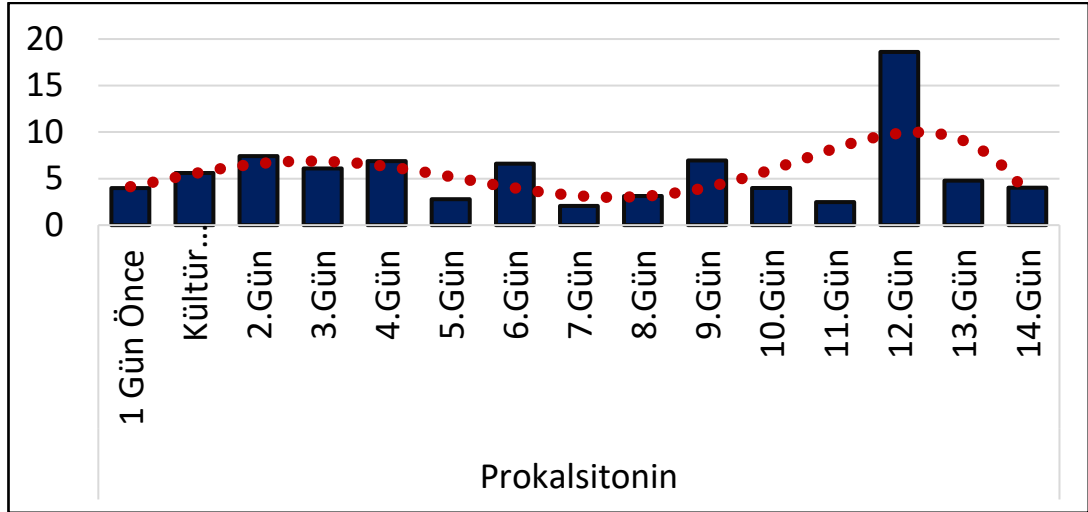
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Ekokardiyografi	Normal		60	46,9%
	Vejeteryan		2	1,6%
	Bilgi Yok		66	51,6%
Göz Dibi	Normal		45	35,2%
	Candida İle Uyumlu		2	1,6%
	Bilgi Yok		81	63,3%
Kaba Mortalite	EX		89	69,5%
	Yaşıyor		39	30,5%
Hasta Son Durum	Servis		8	6,3%
	Taburcu		21	16,4%
	EX		99	77,3%



Şekil 4.1. Hastaların 14 günlük Beyaz Küre değerleri ortalaması



Şekil 4.2. Hastaların 14 günlük C-reaktif Protein değerleri ortalaması



Şekil 4.3. Hastaların 14 günlük Prokalsitonin değerleri

4.2 Mortalite analizleri

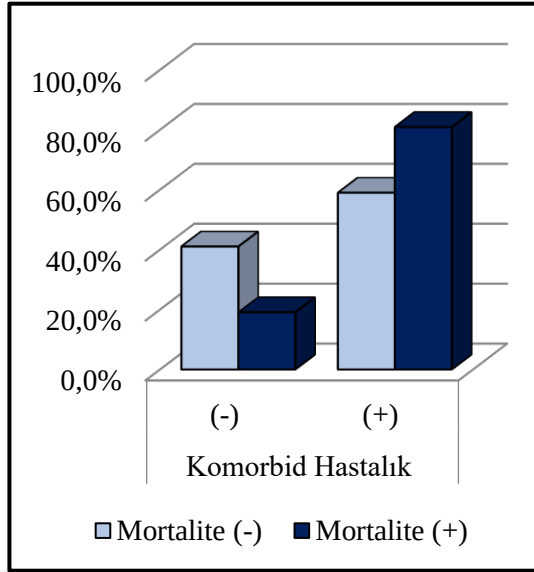
Mortalite olan ve olmayan katılımcılar arasında **cinsiyet dağılımı** ve **hastaların yaşı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmamıştır. Buna karşılık mortalite olan grupta **komorbid hastalık oranı** mortalite olmayan gruptan daha yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$). Mortalite olan grupta **covid oranı** mortalite olmayan grupta yer alan katılımcılardan anlamlı ($p=0.012$) düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6)

Mortalite olma durumuna göre grupların **bakteriyel enfeksiyon oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Bunun yanında mortalite olan ve olmayan gruplar arasında **katater ilişkili kandidemi oranı** anlamlı farklılık gözlenmediği ($p>0.05$) belirlenmiştir. (Tablo 4.6)

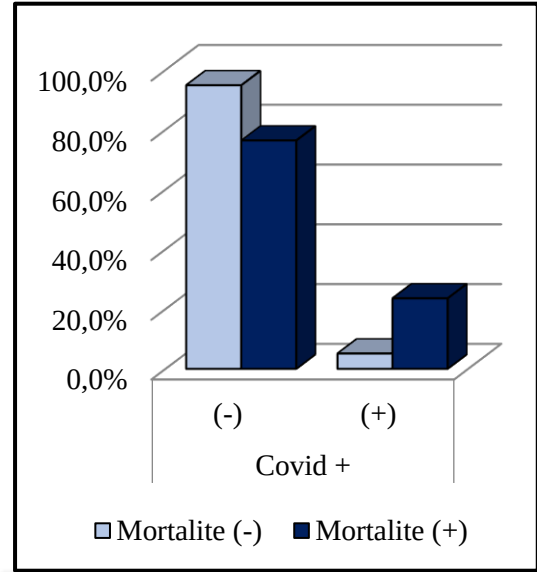
Tablo 4.6. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, Covid, bakteriyel enfeksiyon, katater ilişkili kandidemi varlığına göre mortalite analizi

		Mortalite (-) (n=39)		Mortalite (+) (n=89)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		60.4 ± 22.2	67.0	68.3 ± 19.6	72.0	0.066 ^m
Cinsiyet	Kadın	17	43.6%	34	38.2%	0.567 ^{X²}
	Erkek	22	56.4%	55	61.8%	
Komorbid Hastalık	(-)	16	41.0%	17	19.1%	0.009 ^{X²}
	(+)	23	59.0%	72	80.9%	
Covid	(-)	37	94.9%	68	76.4%	0.012 ^{X²}
	(+)	2	5.1%	21	23.6%	
Bakteriyel Enfeksiyon	(-)	4	10.3%	18	20.2%	0.169 ^{X²}
	(+)	35	89.7%	71	79.8%	
Katater ilişkili Kandidemi	(-)	11	28.2%	32	36.0%	0.393 ^{X²}
	(+)	28	71.8%	57	64.0%	

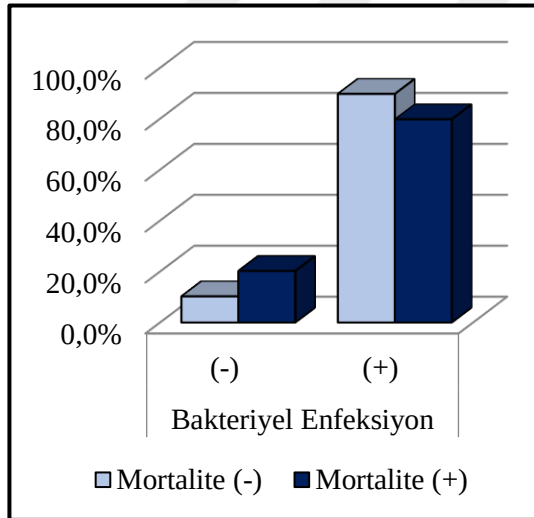
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test



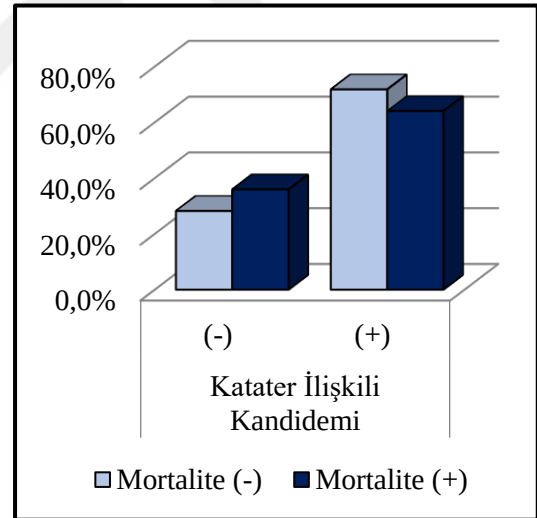
Şekil 4.4. Komorbid hastalık varlığına göre mortalite dağılımı



Şekil 4.5. COVID 19 pozitifliğine göre mortalite dağılımı



Şekil 4.6. Bakteriyel enfeksiyon varlığına göre mortalite dağılımı



Şekil 4.7. Katater ilişkili kandidemi varlığına göre mortalite dağılımı

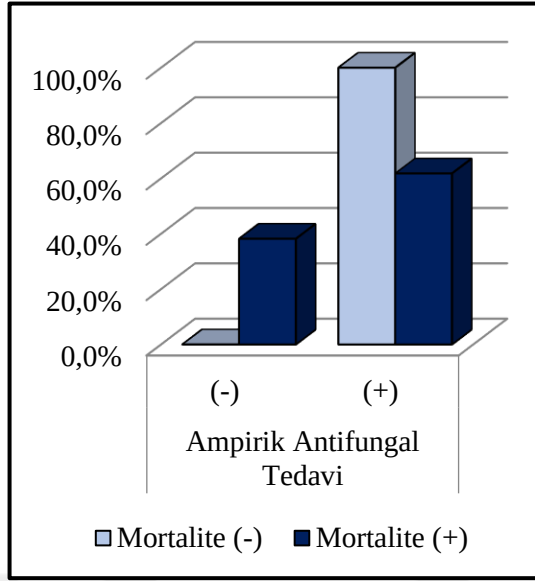
Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *mantar üreme yeri, süresi* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan grupta *amprik antifungal tedavi oranı* mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha düşüktü. Mortalite olan

ve olmayan gruplar arasında *üreyen MO ile uyum oranı* anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan grupta *yeni antifungal verilme oranı* mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha düşüktü. Mortalite olan grupta *antifungal tedavi kullanma süresi* mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.01$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.7).

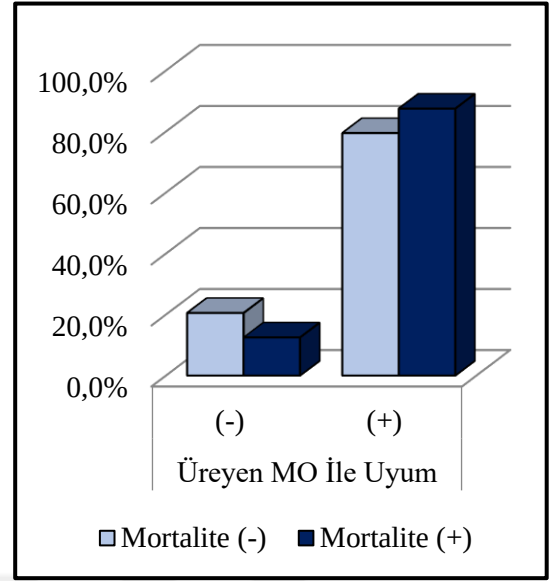
Tablo 4.7. Etken üreme yeri, süresi, antifungal tedavi verilerinin mortalite analizi

		Mortalite (-) (n=39)			Mortalite (+) (n=89)			p		
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan			
Mantar Üreme Yeri										
İdrar KX		2		5.1%		11		12.4%	0.213 ^{X²}	
Kan KX		35		89.7%		73		82.0%	0.268 ^{X²}	
TAK		0		0.0%		4		4.5%	0.313 ^{X²}	
Yara KX		2		5.1%		1		1.1%	0.220 ^{X²}	
Mantar Üreme Süresi		42.1	±	68.9	24.0	25.6	±	27.8	18.0	0.091 ^m
Ampirik	(-)	0		0.0%		34		38.2%	0.000 ^{X²}	
Antifungal Tedavi	(+)	39		100.0%		55		61.8%		
Üreyen MO	(-)	8		20.5%		6		12.5%	0.312 ^{X²}	
ile Uyum	(+)	31		79.5%		42		87.5%		
Yeni	(-)	26		66.7%		78		87.6%	0.005 ^{X²}	
Antifungal Verilme	(+)	13		33.3%		11		12.4%		
Antifungal Tedavi Kullanma Süresi		18.5	±	9.1	18.0	6.2	±	7.2	3.0	0.000 ^m

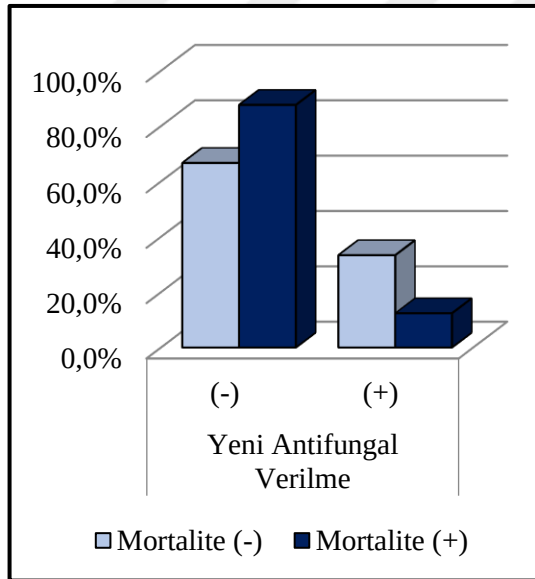
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



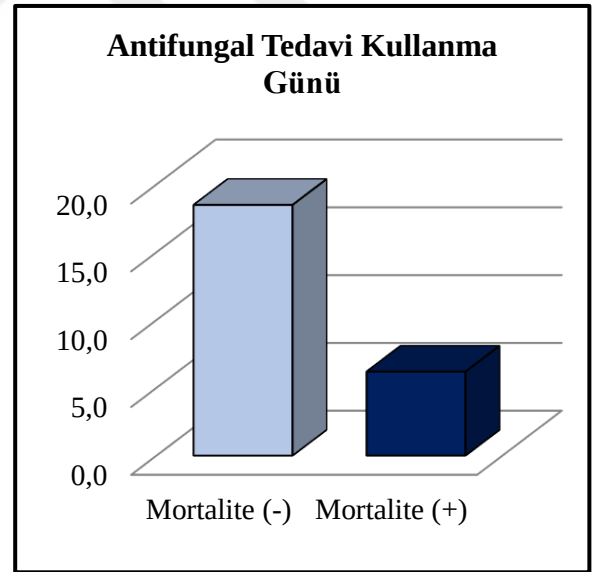
Şekil 4.8. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında ampirik antifungal tedavi verilme oranları



Şekil 4.9. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında verilen antifungaller ile üreyen mikroorganizma uyumunun oranları



Şekil 4.10. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında yeni antifungal verilme oranları karşılaştırması



Şekil 4.11. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antifungal tedavi kullanma günü karşılaştırması

Mortalite olma değişkenine göre gruplar arasında **antibiyotik kullanım oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermediği belirlenmiştir. Benzer şekilde mortalite olan ve olmayan gruplar arasında **CVP varlığı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermediği bulunmuştur. Mortalite olan grup ile mortalite olmayan grup arasında **solid tümör oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.8)

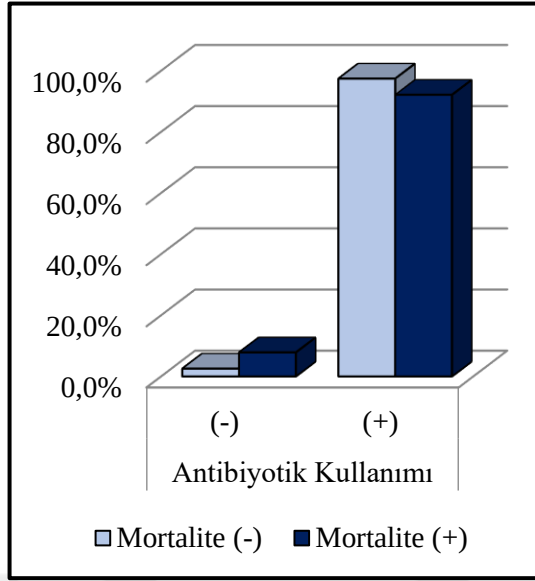
Mortalite olan grupta **steroid /KT tedavi oranı** mortalite olmayan gruptan daha yüksek düzeyde olduğu ($p<0.01$) bulunmuştur. Mortalite olma durumuna göre gruplar arasında **hematolojik malignite oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan grupta **RRT ihtiyaç, inotrop tedavi oranı** mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.01$) düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.8)

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında **apache II, candida skoru** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında **majör abdominal cerrahi oranı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.8)

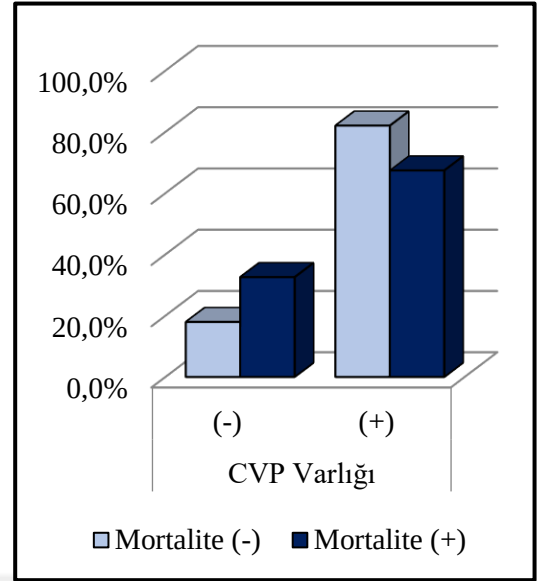
Tablo 4.8. İnvazif fungal enfeksiyon risk faktörlerinin mortalite analizi

		Mortalite (-) (n=39)		Mortalite (+) (n=89)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Antibiyotik	(-)	1	2.6%	7	7.9%	0.254 ^{X²}
Kullanımı	(+)	38	97.4%	82	92.1%	
CVP Varlığı	(-)	7	17.9%	29	32.6%	0.090 ^{X²}
	(+)	32	82.1%	60	67.4%	
Solid TM	(-)	39	100.0%	87	97.8%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	2	2.2%	
Steroid/KT	(-)	34	87.2%	56	62.9%	0.006 ^{X²}
Tedavisi	(+)	5	12.8%	33	37.1%	
Hematolojik	(-)	39	100.0%	85	95.5%	0.313 ^{X²}
Malignite	(+)	0	0.0%	4	4.5%	
RRT	(-)	29	74.4%	40	44.9%	0.002 ^{X²}
İhtiyacı	(+)	10	25.6%	49	55.1%	
İnotrop	(-)	26	66.7%	33	37.1%	0.002 ^{X²}
Tedavi	(+)	13	33.3%	56	62.9%	
Apache II Skoru		30.8 ± 18.7	25.0	37.0 ± 19.1	37.0	0.118 ^m
Candida Skoru		1.8 ± 0.9	2.0	2.1 ± 1.0	2.0	0.211 ^m
Major	(-)	35	89.7%	84	94.4%	0.345 ^{X²}
Abdominal Cerrahi	(+)	4	10.3%	5	5.6%	

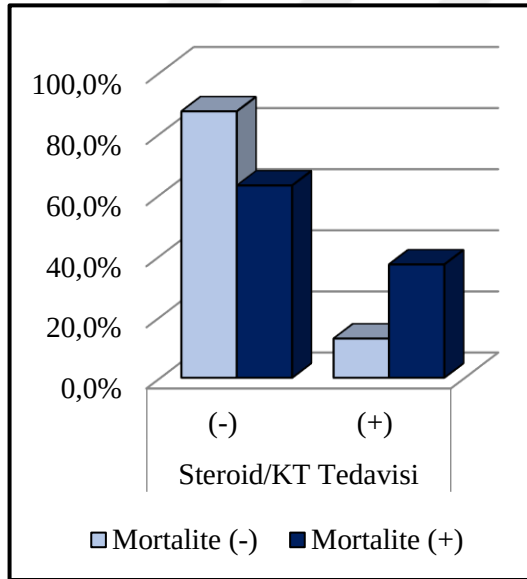
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



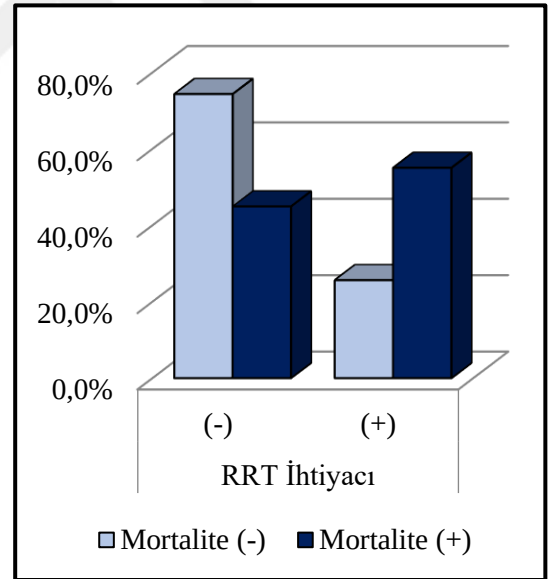
Şekil 4.12. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında antibiyotik kullanım oranları



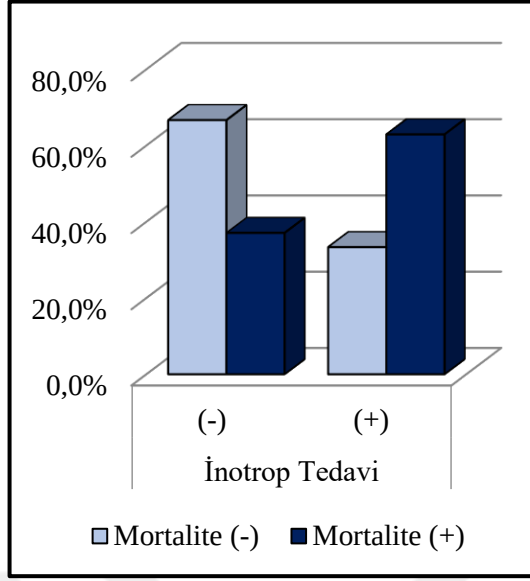
Şekil 4.13. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında SVK varlığı



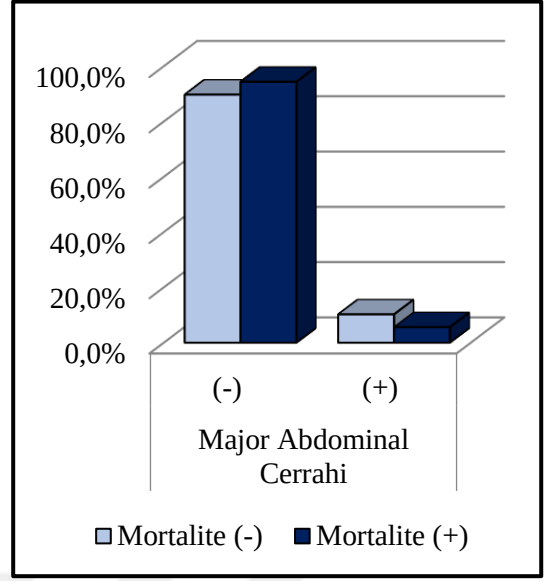
Şekil 4.14. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında steroid/KT tedavisi alma oranları



Şekil 4.15 Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında RRT ihtiyacı oranları



Şekil 4.16. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında inotrop tedavi alma oranları



Şekil 4.17. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında majör abdominal cerrahi geçirme oranları

Mortalite olan grupta **albümin, prokalsitonin, platelet değeri** mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.9).

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında **WBC, PLT, lenfosit, SII değeri** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9).

Mortalite olan grupta **CRP, nötrofil, NLR değeri** mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Laboratuvar sonuçlarına göre mortalite analizi

	Mortalite (-) (n=39)			Mortalite (+) (n=89)			p
	Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Albümin	25.2	± 5.2	23.4	22.3	± 3.4	22.1	0.013 ^m
WBC	12.6	± 6.8	11.1	15.9	± 10.4	14.2	0.129 ^m
CRP	125.6	± 64.3	111.0	166.6	± 79.9	161.0	0.005 ^m
Prokalsitonin	6.33	± 17.25	0.70	5.27	± 7.72	2.23	0.010 ^m
Nötrofil	10.0	± 6.4	8.3	14.2	± 10.3	11.0	0.033 ^m
Platelet	294.8	± 170.4	267.0	191.7	± 137.6	188.0	0.001 ^m
NLR	13.3	± 23.9	7.0	22.8	± 30.4	11.1	0.004 ^m
PLR	265.5	± 172.7	190.7	271.7	± 287.4	165.4	0.238 ^m
Lenfosit	1.50	± 1.30	1.25	1.08	± 0.88	0.90	0.057 ^m
SII	2660.8	± 2837.5	1905.4	4080.3	± 5668.5	1889.1	0.734 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *vorikonazole R*, *amfoterisin B R*, *kaspofungin R*, *mikafungin R*, *flukonazol R oranı* anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.10).

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *TPN oranı* anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *EKO*, *göz dibi sonucu* anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.10).

Mortalite olan grupta *sepsis oranı* mortalite olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *bakteriyemi oranı* anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Mortalite olan grupta *MV oranı* mortalite olmayan gruptan anlamlı (p<0.01) olarak daha yüksekti (Tablo 4.10).

Mortalite olan ve olmayan gruplar arasında *kan TX*, *HIV oranı* anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.10).

Mortalite olan grupta *YBÜ*, *hastane yatış süresi* mortalite olmayan gruptan anlamlı (p<0.01) olarak daha düşüktü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Diğer değişkenlere göre mortalite analizi

		Mortalite (-) (n=39)			Mortalite (+) (n=89)			P	
		Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan			
Vorikonazole R	(-)	34	94.4%		72	96.0%	0.659	X²	
	(+)	2	5.6%		3	4.0%			
Amfoterisin B R	(-)	36	97.3%		71	93.4%	0.662	X²	
	(+)	1	2.7%		5	6.6%			
Kaspofungin R	(-)	36	97.3%		75	98.7%	0.550	X²	
	(+)	1	2.7%		1	1.3%			
Mikafungin R	(-)	36	97.3%		76	98.7%	0.546	X²	
	(+)	1	2.7%		1	1.3%			
Flukonazol R	(-)	31	86.1%		67	88.2%	0.760	X²	
	(+)	5	13.9%		9	11.8%			
TPN	(-)	34	87.2%		72	80.9%	0.386	X²	
	(+)	5	12.8%		17	19.1%			
Eko									
Normal		34	97.1%		26	96.3%	1.000	X²	
Vejeteryan		1	2.9%		1	3.7%			
Göz Dibi									
Normal		25	92.6%		20	100.0%	0.500	X²	
Candida İle Uyumlu		1	3.7%		0	0.0%			
Anormal		1	3.7%		0	0.0%			
Sepsis	(-)	12	30.8%		13	14.6%	0.034	X²	
	(+)	27	69.2%		76	85.4%			
Bakteriyemi	(-)	21	53.8%		59	66.3%	0.181	X²	
	(+)	18	46.2%		30	33.7%			
MV	(-)	10	25.6%		7	7.9%	0.006	X²	
	(+)	29	74.4%		82	92.1%			
Kan TX	(-)	15	38.5%		30	33.7%	0.604	X²	
	(+)	24	61.5%		59	66.3%			
HIV	(-)	39	100.0%		88	98.9%	1.000	X²	
	(+)	0	0.0%		1	1.1%			
YBÜ Yatış Süresi		90.4	± 81.7	65.0	33.5	± 30.9	24.0	0.000	m
Hastane Yatış Süresi		93.5	± 80.0	74.0	35.8	± 33.5	25.0	0.000	m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tek değişkenli modelde mortalite olan ve olmayan hastaların ayırımında komorbid hastalık, Covid, yeni antifungal verilme oranı, antifungal tedavi kullanma gününün, steroid/ KT tedavisi, RRT ihtiyaç, inotrop tedavi oranının, albümin, CRP, nötrofil, platelet değerinin, sepsis, MV oranının, yatış süresinin anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde mortalite olan ve olmayan hastaların ayırımında prokalsitonin, NLR değerinin anlamlı ($p>0.05$) etkinliği gözlenmemiştir. (Tablo 4.11)

Çok değişkenli modelde mortalite olan ve olmayan hastaların ayırımında antifungal tedavi kullanım gününün, nötrofil, platelet değerinin, MV oranının *anlamlı-bağımsız* ($p=0.014$) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.11).



Tablo 4.11. Mortaliteye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli modelde regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Komorbid Hastalık	2.946	1.287 - 6.747	0.011			
Covid	5.713	1.269 - 25.724	0.023			
Yeni Antifungal Verildi Mi	0.282	0.113 - 0.706	0.007			
Antifungal Tedavi Kul.Günü	0.833	0.779 - 0.890	0.000	0.849	0.783 - 0.921	0.000
Steroid/KT Tedavisi	4.007	1.427 - 11.254	0.008			
RRT İhtiyacı	3.552	1.547 - 8.158	0.003			
İnotrop Tedavi	3.394	1.536 - 7.498	0.003			
Albümin	0.845	0.761 - 0.938	0.002			
CRP	1.008	1.002 - 1.014	0.008			
Prokalsitonin	0.993	0.962 - 1.024	0.638			
Nötrofil	1.063	1.006 - 1.124	0.031	1.093	1.008 - 1.186	0.032
Platelet	0.996	0.993 - 0.998	0.001	0.993	0.989 - 0.997	0.002
NLR	1.019	0.995 - 1.043	0.119			
Sepsis	2.598	1.057 - 6.385	0.037			
MV	4.039	1.407 - 11.597	0.009	7.316	1.502 - 35.640	0.014
Yatış Süresi	0.974	0.963 - 0.985	0.000			
Lojistik Regresyon (Forward LR)						

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde Ocak 2018 - Aralık 2023 tarihlerinde yatarak tedavi alan toplam 128 hasta öncelikle invaziv fungal enfeksiyon sıklığı, etken dağılımı ve risk unsurları bakımından incelenmiştir. İkincil olarak sağkalıma etki eden faktörler belirlenmiştir.

Enfeksiyonların sıklığı, coğrafi bölgeler ve mevcut olan risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir. Nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarının yaklaşık %10'unu kandida türleri oluşturmaktadır (Pfaller ve Diekema, 2007). Kuzey Amerika ve Avrupa'da hazırlanan süveyans programı verileri incelendiği zaman kan akımı enfeksiyonlarının etkenleri arasında kandidanın ilk dört sıra içerisinde yer aldığı belirtilmektedir (Bouza ve Munoz, 2008). EPIC II çalışmasında, kültür pozitif kan dolaşımı enfeksiyonlarında temel nedenlerin başında %19 ile mantarların geldiği belirlenmiş, söz konusu enfeksiyonların %18.5'inin özellikle *Candida spp.* mayalarından oluştuğu bulunmuştur (Vincent ve ark., 2009). Wisplinghoff ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir ulusal çalışmada ise, ABD'de kandidemi vakalarının 3. sırada bulunduğu bildirilmiştir (Wisplinghoff ve ark., 2004).

1992-2001 yılları arasında Amerika'da yapılan çalışmalarda nozokomiyal kandidemi insidansının 100.000 kişi başına 6-24 vaka arasında olduğu belirtilmiştir. Avrupa'da ise 1991-2004 yılları arasında yapılan çalışmalarda bu oran 100.000 kişi başına 1.9-11 vaka olarak kaydedilmiştir (Pfaller ve Diekema, 2007). Yunanistan'da gerçekleştirilen bir araştırmada, yoğun bakımda tedavi altına alınan hastaların %5,4'ünde kandidemi görüldüğü rapor edilmiştir (Dimopoulos ve ark., 2008). Kore'de tek merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki kandidemi insidansı 1000 yatış başına 9,1 vaka olarak bildirilmiştir (Han ve ark., 2010). Rangel-Frausto ve ekibi, cerrahi yoğun bakımda 1000 yatış başına 9,8 vaka, yeni doğan yoğun bakımda ise 1000 yatış başına 12,3 vaka rapor etmiştir (Rangel-Frausto ve ark., 1999). Yapar ve arkadaşları, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kandidemi sıklığını 1000 hastane yatışı başına 0,56 vaka olarak bildirmiştir (Yapar ve ark , 2006). Türkiye'de yürüyülmüş olan

çalışmalarda ise yoğun bakım ünitelerindeki kandidemi sıklığı, 1000 yoğun bakım yatışı başına 39-43 vaka arasında değışiklik göstermektedir (Horasan ve ark., 2010).

Bizim çalışmamızda 6 yıl içinde 128 kandidemi atağı gelişmiştir. Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında kandidemi sıklığı 1000 hasta kabulü başına 20 'dir. Bu alışma kapsamında ünitelerde yatan 1000 hasta başına kandidemi sıklığı bildirilmiştir. Dokuz Eylül Tıp Fakóltesi hastanesinde kandidemi sıklığının bizim verilerimize göre daha düşük oranlarda olduğu saptanmıştır. Bunun asıl nedeni olguların 1000 hastane yatışı başına bildirilmesidir. Bu bağlamda yapılan bu araştırmada kandidemi sıklığının ölkemiz dışındaki çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman daha yüksek, ancak ölkemizdeki çalışmalarla paralellik gösterdiği söylenebilir.

İnsanlarda invazif kandidiyazis etkeni olarak sunulan raporların 17'den fazla olduğu görölmekle beraber, enfeksiyonların %90'ının beş farklı türden olduğu görölmektedir. Bu türler; C.krusei, C.tropicalis, C.parapilosis, C.glabrata ve C.albicans olarak karşımıza çıkmaktadır (Pfaller ve Diekema, 2007). Bu konuda yapılan çalışmalarda kandida türlerine ilişkin dağılımların farklı sonuçlar ortaya koyduğu görölmektedir. Bunun altında yatan sebeplerin başında çalışma dizaynları arasındaki farklılıkların (prospektif, sörveyans, retrospektif, vb), hastanelerin farklı bölümlerinde çalışılmasının (cerrahi, anestezi, hematoloji, onkoloji vb), enfeksiyon kaynağının, örneklem gruplarının ve çalışmanın yapıldığı coğrafyanın farklı olması gelmektedir. Yapılan alışmalar tüm kandidemilerde en yaygın türün C. albicans olduğunu göstermektedir. C.glabrata en fazla ABD ile Avrupa'nın kuzeyinde ve merkezinde görölmektedir. C.parapsilosis ise ABD, Asya ve Güney Avrupa ölkelerinde yaygındır (Falagas ve ark., 2010). Yaş ve popölasyon ile ilgili etkenler dikkate alınarak yapılan çalışmalarda kateter kaynaklı kandidemide etkenin C.parapsilosis olduğu, ileri düzeyde belirti gösteren hastalar ile cerrahi tedavisi gören yoğunbakım hastalarında C.glabrata ikinci sıklıkta etken olarak değeriendirilmektedir (Morace ve ark., 2010).

20.yüzyılın sonlarında tüm olguların %80'inin etkeni C.albicans iken, son yıllarda bu oran azalarak %50 düzeyine düştüğu görölmektedir (Zilberberg ve ark., 2009). Pfaller ve ark.nın 2007 de yaptığı bir çalışmada C.albicans'ın %68 düzeyinden %63

seviyesine gerilediğini, *C.glabrata*'nın aynı kaldığını ve *C.tropicalis*'in %5.2 iken %7.3'e yükseldiğini bildirmiştir (Pfaller ve ark., 2007).

Avrupa'nın dokuz ülkesinde gerçekleştirilen yakın tarihli EUCANDICU çalışması, 1000 YBÜ yatışı başına 7.07 YBÜ kaynaklı invaziv kandidiyazis vakası bildirmiş ve ham 30 günlük ölüm oranını %42 civarında rapor etmiştir. Çalışma, en yaygın izolat olarak *Candida albicans*'ı (%57), ardından *Candida glabrata*'yı (%21) ve *Candida parapsilosis*'i (%13) tespit etmiştir (Bassetti ve ark., 2019). ABD'de 2009-2017 yılları arasında invazif kandidiyazis dağılımını ve eğilimlerini değerlendiren bir çalışma, genel insidansı 100.000 hasta başına 90 vaka olarak bildirmiştir. Çalışmada, *Candida albicans* (%48) en yaygın izolat olarak tanımlanırken, onu *Candida glabrata* (%24) ve *Candida parapsilosis* (%11) takip etmiştir. Asya'da laboratuvar temelli yapılan bir çalışma, izole edilen en sık türün *Candida albicans* (%41.3) olduğunu bildirmiştir. Non-albicans türler arasında en yaygın izolat *Candida tropicalis* (%25.4), ardından *Candida glabrata* (%13.9) ve *Candida parapsilosis* (%12.1) gelmiştir (Tan ve ark., 2015).

Ülkemizde kandidemi etkenlerinin ele alındığı araştırmalarda *C.albicans* izolasyon oranının %30-53 düzeyinde olduğu, *C.albicans* dışında kalan kandida izolasyonun ise %47-81 oranında gözlendiği rapor edilmiştir. Tür düzeyinde dağılımın incelendiği çalışmalarda *C.albicans* baskın tür olarak değerlendirilmekle beraber, *C.albicans* dışı kandida oranlarının daha yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir (Horasan ve ark., 2010). Bu çalışmalardan ikisinde Horasan ve ark. 2010, Dizbay ve ark., 2010 hastanelerinde *C.parapsilosis* izolatlarını yüksek oranda bulmuşlar, ve %66 ile %77.1 olarak saptamışlardır. Bu yüksek sıklığın temel nedenini Horasan ve ark. SVK kullanımı, yaş ve malinite ile ilişkilendirmişlerdir. Dizbay ve ark. ise geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlığı, invazif girişimlerin yoğunluğu, total paranteral beslenme ve yetersiz enfeksiyon kontrol önlemlerine yorumlamışlardır (Dizbay ve ark, 2010).

Kliniğimizde 2015-2017 yılları arasında Tomak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1000 hasta yatışı başına 25,2 invazif fungal enfeksiyon saptanmıştır. Çalışmada *Candida albicans* (% 42,6) ve *C.parapsilosis* (%42,6) baskın türler olarak saptanırken, onları *C. tropicalis* (% 8,5) ile takip etmiştir (Tomak ve ark., 2019).

Bizim çalışmamızda baskın tür *C.albicans* olarak ölçülmüştür %39.8 (51) olmakla beraber, *C.albicans* dışı kandida türleri %59.4 (76) oranında olup daha fazla izole edilmiştir. Bu sonuçlar hem ülkemizdeki, hem de dünyadaki veriler ile uyushmaktadır. *C.parapsilosis* %27.3 (35), *C.tropicalis* %14.8 (19), *C.glabrata* %9.4 (12) ve diğer türler %7.9 (*C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. auris*, *C. ciferri*, *C. lusitane*) oranında izole edilmişlerdir. *C.albicans* dışı en çok izole edilen *C.parapsilosis*, türlerin coğrafi dağılımına uygun görünmektedir.

İnvaziv kandida enfeksiyonu, tedavide gecikme olması durumunda artan bir ölüm oranına yol açar. İKE'nin zamanında teşhis edilmesi için sensitivitesi ve spesifitesi yüksek yöntemlerin eksikliği, enfeksiyonun laboratuvar kanıtı olmasa bile zamanında tedavi sağlamak amacıyla risk faktörlerinin ve değerlendirme yöntemlerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmıştır

Çalışmamızda tüm kandidemi olgularında kateter ilişkili kandidemi oranı %66.4 saptanmıştır. Kandidemi gelişimini kolaylaştıran faktörlerden bakteriyel enfeksiyon varlığı % 82.8 iken geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı %93.8 ve santral venöz kateter uygulaması %71.9, mekanik ventilasyon ihtiyacı % 86.7 gözlenmiştir. Bu faktörleri sırasıyla steroid/kt kullanımı (%29.7), kan ve kan ürünü transfüzyonu (%64.8), total parenteral nütrisyon (%17.2), majör abdominal cerrahi (%7), hematolojik malignite (%3.1), solid tümör varlığı (%1.6), HIV (% 0.8) takip etmektedir.

Çalışmamıza dahil olan hastaların Candida skoru ortalaması 2 ve APACHE skoru ortalaması 35.1 idi. Ostrosky-Zeichner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Candida skorunun 2'nin üzerinde olmasının invaziv mantar enfeksiyonu gelişimiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Ostrosky-Zeichner ve ark., 2007). APACHE skorunun yüksekliği de bilinen risk faktörleri arasındadır ve farklı çalışmalarda APACHE II skorunun 20'nin üzerinde olmasının invaziv fungal enfeksiyon riskini anlamlı ölçüde artırdığı belirtilmiştir (Eggimann ve ark., 2015). Yoğun bakımımıza

yatan hastaların Apache ve candida skorunun yüksek olmasının invaziv fungal enfeksiyonu gelişimini arttırdığını düşünüyoruz.

Hastalarımızın %82.8'inde bakteriyel enfeksiyon ve %37.5'inde bakteriyemi mevcutken, %80.5'inde sepsis kliniği görülmüştür. Pappas ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında da, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin invaziv fungal enfeksiyonlar için kritik bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (Pappas ve ark., 2018). Özellikle sepsis ve bakteriyemi, vücut direncinin azalmasına neden olarak fungal enfeksiyonların yayılmasını kolaylaştırmaktadır.

Hastalarımızın %93.8'inde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gözlenmiştir. Bu bulgu, Leroy ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmayla uyumlu olup, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının mantar florasının değişimine yol açarak invaziv mantar enfeksiyonu riskini artırdığını göstermektedir (Leroy ve ark., 2009).

Çalışmanızda hastaların %86.7'si mekanik ventilatör ihtiyacı duymuştur. Mekanik ventilatör kullanımı, yoğun bakım hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlar için yaygın bir risk faktörüdür ve Del Bono ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında da bu ilişki açık bir şekilde gösterilmiştir (Del Bono ve ark., 2016).

Hastaların %71.9'unda SVK kullanımı mevcuttur. Leroy ve arkadaşlarının çalışması (2011), SVK'nin invaziv mantar enfeksiyonu riskini artırdığını belirtmiştir, çünkü kateter yoluyla mikroorganizmalar doğrudan dolaşım sistemine geçebilir (Leroy ve ark., 2009).

Hastalarımızın %17.2'si TPN tedavisi almış. Pichereau ve arkadaşlarının çalışmasında (2018), TPN kullanımının invaziv mantar enfeksiyonu riskini artırdığı bildirilmiştir (Boral ve ark., 2018).

Sadece %3.1 oranında hematolojik malignite ve %1.6 oranında solid tümör mevcuttu; major abdominal cerrahi geçirenlerin oranı ise %7 olarak saptandı. Boral ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu çalışmada, bu risk faktörlerinin genellikle invaziv mantar enfeksiyonu riskini artırdığı vurgulanmıştır.(Boral ve ark., 2018).

Hastaların neredeyse tamamına idrar kateteri takılmış, kan ve/veya kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştı. Bu nedenle bu faktörlerin etkisi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda kaba mortalite oranı %69.5, yoğun bakımda mortalite oranı %77.3 olarak saptanmıştır. Yüksek ölüm oranlarının olası nedenleri olarak hastaların komorbid hastalıklar, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, COVID-19, steroid/kt kullanımı, sepsis, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve inotrop tedavi ihtiyacı ön plandaydı. Ayrıca invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, antifungal tedavi gününün uzaması, nötrofil ve platelet değerleri çalışmamızda mortalitenin prognostik bir göstergesi olarak bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda *Candida albicans* ile ilişkili kandidemi, non-*albicans* *Candida* türlerine kıyasla daha yüksek mortalite oranları gösterilmiştir. Ancak, çalışmamızda kandida türleri arasında ölüm oranı açısından bir fark bulunmamıştır; bu durum, önceki bazı çalışmalarla da uyumludur.

Yakın tarihte yaşadığımız COVID-19 salgının ilk döneminde yapılan bazı vaka serilerinde, kritik COVID-19 hastalarında *Candida* enfeksiyonunun gelişme riskinin arttığı ve bu durumun mortalite oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir. Diğer bir çalışma da, YBÜ’nde yatan hastalarda hastane kaynaklı orofaringeal kandidiyazis vakaları tespit edilmiştir (Salehi ve ark., 2020). İspanya’da yapılan bir çalışmada 88 hastada koenfeksiyon ve süperenfeksiyon arasında dört kandidemi vakası rapor edilmiştir. İtalya’da yapılmış olan benzer bir araştırmada ise, COVID-19 vakaları arasından 21 kandidemi vakası tespit edilmiş ve COVID-19 hastalarında kandidemi insidansının, hastanenin geçmiş kohortuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Garcia-Vidal ve ark., 2021; Mastrangelo ve ark., 2020). Bu hastaların bazıları lenfositopeni yaşamış, sitokin fırtınaları geçirmiş, kortikosteroid kullanmış ve entübe edilmiştir (Gangneux ve ark., 2020). COVID-19 hastalarında ileri yaşın mantar enfeksiyonları ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Salehi ve ark., 2020).

Bizim çalışmamızda ise 128 hastadan 23 tanesi (%18) COVID-19 tanısı ile yatışı yapılmış hastalardır. Bu hastaların 21 tanesinin mv ihtiyacı olmuş, tamamı ise steroid tedavisi almıştır ve 21 hasta ise 1 ay içinde exitus olmuştur. Bu hastalardaki kaba

mortalite oranının %91,3 olmasının immünsistemin baskılanmış olması ve mekanik ventilasyon ihtiyacının yüksek olması nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

Candida Auris, yoğun bakım hastalarında enfeksiyonlara neden olma kabiliyeti ve enfeksiyonların tedavisini zorlaştıran çeşitli antifungal ajanlara karşı direnci nedeniyle sağlık tesislerindeki hastalar için bir risk oluşturur. 2021'de ABD, 3700'den fazla *C. Auris* kolonizasyonu vakası ve 1200'den fazla olası veya doğrulanmış vaka bildirmiştir. Avrupa Birliği ve Avrupa Ekonomik Alanı'nda (AB/AEA) Ocak 2013-Aralık 2018 döneminde 670 vaka bildirilmiştir. 2019-2021 döneminde 1142 vaka daha bildirilmiştir (Kohlenberg ve ark., 2022).

COVID-19 vakalarının görülmeye başlamasından bu yana, hastanelerinin COVID-19 birimlerinde *C. auris* salgınları bildirilmiştir. Bu salgınlar, eldiven ve önlüklerin sınırlı mevcudiyeti, bu öğelerin yeniden kullanımı veya genişletilmiş kullanımı ve temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarındaki değişiklikleri de kapsamak üzere COVID-19 pandemisi süresince rutin enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki değişikliklerle ilgili olabilir. Kandidemi gelişen COVID-19 hastalarının, kandidemi ile yaygın olarak ilişkili belirli altta yatan koşullara ve prosedürlere sahip olma olasılıkları daha düşüktü ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlarında içinde olduğu COVID-19 bakımıyla bağlantılı akut risk faktörlerine sahip olma olasılıkları daha yüksektir.

Bizim çalışmamızda 128 hastadan 2 tanesinde *Candida Auris* üremiştir. Hastaların biri Solunum Yetmezliği ve diğeri ise Post Resüsitasyon Sendromu tanılarıyla yatışı yapılmıştı. İkisinin de mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu. birinin yatışının 15. diğerinin 26. gününde kültür üremesi görülmüştü. Hastaların ikisinin de amfoterisin b ve flukonazole direnci mevcuttu. İki hasta ne üreme sonrası kısa süre içerisinde exitus olarak yaşamını yitirmişti.

Yoğun bakım ünitemizde kandidemi hastalarından 23 tanesinde Covid 19 teşhisi mevcut olmasına rağmen, *C.auris* üremesi olan hastalarda Covid negatiftir. Bu da *C.auris*in üremesi ve bulaşının sağlık personeli ile veya mekanik ventilatörde ve hasta odalarındaki materyallerde biyofilm oluşturarak temizlik malzemelerine daha dirençli olmasının bizim kliniğimizdeki üremelerde daha etkili olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Hastaların % 48,4 üne ekokardiyografi yapılabilmiş, %1.6'sında vejetasyon izlenmiştir. Bu bulgu, invaziv mantar enfeksiyonlarının kardiyak tutulumunun yoğun bakım hastalarında nispeten nadir olduğunu göstermektedir. Nucci ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur; çalışmada invaziv Candida enfeksiyonu olan hastalarda endokardit insidansı %2 civarındaydı (Nucci ve ark., 2013). Bu, ekokardiyografi ile tanı konan vejetasyonların nadir ancak ciddi bir komplikasyon olduğunu göstermektedir. Özellikle kateter ilişkili kandida enfeksiyonlarında kardiyak tutulumun daha yüksek olduğu bildirilmiştir, bu nedenle santral kateteri olan hastaların yakından izlenmesi önemlidir.

Çalışmanızdaki düşük vejetasyon oranı, olgularınızda kardiyak tutulumun belirgin bir sorun olmadığını düşündürmektedir, ancak bu hastaların tamamına ekokardiyografi yapılamamış olması da bu oranı düşük göstermiş olabilir.

Hastaların %36,7 sine göz dibi muayenesi yapılmış, toplam hastaların %1.6'sında kandida ile uyumlu muayene bulgularına rastlanmıştır. Bu oran, invaziv kandida enfeksiyonlarının göz tutulumunun nadir olduğunu, ancak varlığında ciddi bir komplikasyon olabileceğini gösteriyor. Pappas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde, yoğun bakımda invaziv kandidiyazis tanısı alan hastalarda oküler tutulumu %2–3 oranında rastlanmıştır (Pappas ve ark., 2016). Özellikle kandidemi varlığı, göz dibi tutulumu açısından önemli bir risk faktörüdür ve bu nedenle kandidemi saptanan hastalarda göz dibi muayenesi önerilmektedir.

Bizim çalışmanızdaki %1.6 oranı, kandida endoftalmitinin nadir ancak potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olduğunu ve özellikle kandidemik hastalarda göz dibi muayenesinin ihmal edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Bu bulgu, literatürle uyumlu olup yoğun bakım hastalarında göz dibi muayenesinin gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda tek değişkenli modelde mortalite görülen ve görülmeyen hastalar arasında komorbid hastalık, Covid 19, yeni antifungal verilme oranı, antifungal tedavi kullanma günü, steroid/ KT tedavisi, RRT ihtiyaç, inotrop tedavi oranının, albümin, CRP, nötrofil, platelet değerinin, sepsis, MV oranının ve yatış süresinin anlamlı ($p<0.05$) etkinliği saptanmıştır. Tek değişkenli modelde mortalite görülen ve

görülmeven hastaların ayırımında prokalsitonin, NLR değerinin anlamlı ($p>0.05$) etkinliğı saptanmamıştır.

Komorbid hastalıklar ve COVID-19'un mortalite üzerinde anlamlı etkisi olduğı görülmüştür. Bartoletti ve arkadaşlarının gerçekleştirdiğı çalışmada da, COVID-19'un invaziv mantar enfeksiyonlarının gelişimini artırdığı ve bunun mortaliteyle yakından ilişkili olduğı belirtilmiştir (Bartoletti ve ark., 2020). Benzer şekilde, çoklu komorbiditeler, invaziv mantar enfeksiyonlarının şiddetini artırarak mortalite riskini yükseltmektedir.

Antifungal tedavi süresinin mortaliteyi etkilediğı gözlenmiştir. Glöckner ve arkadaşlarının çalışmasında, uygun antifungal tedaviye erken başlanması mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (Glöckner ve ark., 2011). Bu nedenle, tedavi süresinin uzaması, mortaliteye etki eden bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında tedavi süresinin uzaması verilen antifungallerin mikroorganizma ile uyumlu olmaması veya yoğun bakımlarda tedaviye dirençli mikroorganizmaların oranında artış ile ilişkili olabileceğini düşünüyörüz.

Çalışmamızda CRP, nötrofil ve platelet düzeyleri mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında da, düşük albümin seviyelerinin ve yüksek CRP seviyelerinin enfeksiyon şiddetini artırdığı ve mortalite riskini yükselttiğı belirtilmiştir (Jensen ve ark., 2015).

Sepsis ve MV ihtiyacının mortalite üzerindeki anlamlı etkisi, yoğun bakımda sepsisle komplike olan invaziv mantar enfeksiyonlarında mortalitenin arttığını gösteren birçok çalışma ile uyumludur. Özellikle Timsit ve arkadaşlarının çalışmasında, sepsis ve mekanik ventilasyon ihtiyacının mortaliteyi artırdığına dikkat çekilmiştir (Timsit ve ark., 2019).

Steroid ve kemoterapi kullanımı mortalite ile anlamlı bir ilişkiye sahiptir. Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda invaziv mantar enfeksiyonlarının daha fazla görüldüğü ve bu hastalarda mortalite oranının yüksek olduğı bildirilmiştir (Bassetti ve ark., 2014).

Prokalsitonin ve NLR'nin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmaması, invaziv mantar enfeksiyonlarında bu parametrelerin mortaliteye yönelik doğrudan bir gösterge olmadığına işaret etmektedir.

Çok değişkenli modelde mortalite görülen ve görülmeyen hastalar arasında antifungal tedavi kullanım gününün, nötrofil, platelet değerinin, MV oranının anlamlı-bağımsız ($p<0.05$) etkinliği saptanmıştır.

Antifungal tedavi kullanım süresinin mortalite üzerinde bağımsız bir faktör olması, tedavinin zamanlaması ve süresinin kritik önem taşıdığını gösterir. Ostrosky-Zeichner ve arkadaşları, antifungal tedavinin erken başlanmasının mortaliteyi azaltmada etkili olduğunu vurgulamıştır (Ostrosky-Zeichner ve ark., 2014).

Nötrofil ve platelet sayısının mortaliteye bağımsız etkisi, immün yanıtın ve kanamaya yatkınlığın invaziv mantar enfeksiyonu prognozunda önemli bir rol oynadığını gösterir. Nucci ve arkadaşlarının çalışması, nötropenik hastaların invaziv mantar enfeksiyonu riski ve mortalitesi açısından yüksek riskli olduğunu göstermiştir (Nucci ve ark., 2002). Ayrıca platelet sayısındaki düşüş, sepsisin bir bulgusu olabilir ve bu durumun mortalite ile ilişkili olabilir.

MV ihtiyacının bağımsız bir mortalite faktörü olması, kritik hasta popülasyonunda invaziv mantar enfeksiyonlarının ciddi solunum yetmezliğiyle ilişkilendiğini gösterir. Eggimann ve arkadaşlarının çalışması da bu bulguyu desteklemektedir (Eggimann ve ark., 2015).

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitesinde invaziv fungal enfeksiyonlar, özellikle kandidemi, ciddi bir morbidite ve mortalite kaynağıdır ve bu çalışmada kandidemi sıklığı, Türkiye'deki diğer yoğun bakım çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, kandida türlerinin dağılımında *C.albicans* dışı türlerin belirgin bir oranda olması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin ve kateter ilişkili işlemlerin etkisi üzerinde durulması gerektiğini göstermektedir.

Kandidemi gelişimini etkileyen risk faktörleri arasında SVK varlığı, mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve komorbid durumlar öne çıkmıştır. Bu faktörler, yoğun bakım ünitesindeki hastaların invaziv mantar enfeksiyonları açısından planlı ve titizlikle izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ek olarak, çalışmamızda mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler arasında antifungal tedavi süresi, nötrofil ve platelet sayısı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı yer almıştır. Bu faktörler, yoğun bakım ünitesinde kandidemi tedavisi ve yönetimi boyunca dikkat edilmesi gereken kritik parametrelerdir.

Sonuçlarımız, invaziv fungal enfeksiyonların erken teşhisi ve doğru antifungal tedavi yönetiminin, bu enfeksiyonların mortalite oranlarını azaltmada kilit bir rolü vardır. COVID-19 gibi ek risk faktörlerinin yoğun bakım hastalarındaki invaziv mantar enfeksiyonu gelişimini ve sonucunu olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu nedenle, yoğun bakım ünitesindeki enfeksiyon kontrol önlemlerinin, hasta yönetim protokollerinin ve antifungal tedavi stratejilerinin gözden geçirilmesi, mortalite oranlarının azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Gelecekteki çalışmaların, invazif fungal enfeksiyonların tanısı ve tedavisinde yeni stratejiler ve yaklaşımlar geliştirmeye yönelik olması, bu hastalığın yönetiminde daha verimli sonuçların elde edilmesine fayda sağlayacaktır.

6.KAYNAKÇA

Alp, S., Arikan-Akdagli, S., Gulmez, D., Ascioğlu, S., Uzun, O., & Akova, M. (2015). Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses*, 58(8), 498-505.

Bartoletti, M., Giannella, M., Lewis, R. E., Caraceni, P., Tedeschi, S., Paul, M., & Viale, P. (2020). Extended infusion of β -lactams for bloodstream infection in patients with liver cirrhosis: an observational multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, 69(10), 1731-1739.

Bassetti, M., Righi, E., Ansaldi, F., Merelli, M., Cecilia, T., De Pascale, G., & Tumbarello, M. (2014). A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Medicine*, 40, 839-845.

Bhatti, Z., Shaukat, A., Almyroudis, N. G., & Segal, B. H. (2006). Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*, 162, 1-15.

Bille, J. (2000). Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16(2), 87-89.

Bouza, E., & Munoz, P. (2008). Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32, 87-91.

Caillot, D., Casasnovas, O., Bernard, A., Couaillier, J. F., Durand, C., Cuisenier, B., & Guy, H. (1997). Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of Clinical Oncology*, 15(1), 139-147.

Camps, I. R. (2008). Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32, S119-S123.

Canoui-Poitrine, F., Contou, D., Sonnevile, R., Colin, G., Coudroy, R., Pène, F., & De Prost, N. (2018). Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 44, 1502-1511.

Carthaus, M. (2011). Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin-review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 16, 145-152.

Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., & ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 19-37.

Del Bono, V., Delfino, E., Furfaro, E., Mikulska, M., Nicco, E., Bruzzi, P., & Viscoli, C. (2016). Clinical performance of the (1, 3)- β -d-glucan assay in early diagnosis of nosocomial Candida bloodstream infections. *Clinical and Vaccine Immunology*, 18(12), 2113-2117.

Dimopoulos, G., & Falagas, M. E. (2009). Approach to the febrile patient in the ICU. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23(3), 471-484.

Dimopoulos, G., Ntziora, F., Rachiotis, G., Armaganidis, A., & Falagas, M. E. (2008). Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesthesia & Analgesia*, 106(2), 523-529.

Dizbay, M., Fidan, I., Kalkanci, A., Sari, N., Yalcin, B., Kustimur, S., & Arman, D. (2010). High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(2), 114-120.

Donnelly, J. P., Chen, S. C., Kauffman, C. A., Steinbach, W. J., Baddley, J. W., Verweij, P. E., & Pappas, P. G. (2020). Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1367-1376.

Döring, M., Eikemeier, M., Cabanillas Stanchi, K. M., Hartmann, U., Ebinger, M., Schwarze, C. P., & Müller, I. (2015). Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34, 1189-1200.

Eggimann, P., Garbino, J., & Pittet, D. (2003). Management of candidiasis Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(12), 772-785.

Eggimann, P., Que, Y. A., Revelly, J. P., & Pagani, J. L. (2015). Preventing invasive candida infections. Where could we do better?. *Journal of Hospital Infection*, 89(4), 302-308.

Enoch, D. A., Ludlam, H. A., & Brown, N. M. (2006). Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal of Medical Microbiology*, 55(7), 809-818.

Falagas, M. E., Roussos, N., & Vardakas, K. Z. (2010). Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(11), 954-966.

Fisher, B. T., Zaoutis, T. E., Park, J. R., Bleakley, M., Englund, J. A., Kane, C., & Marr, K. A. (2012). Galactomannan antigen testing for diagnosis of invasive aspergillosis in pediatric hematology patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 1(2), 103-111.

Gangneux, J. P., Bougnoux, M. E., Dannaoui, E., Cornet, M., & Zahar, J. R. (2020). Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *Journal de Mycologie Medicale*, 30(2), 100971.

Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., & Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83-88.

- Giamarellou, H., & Antoniadou, A. (2001). Infectious complications of febrile leukopenia. *Infectious Disease Clinics of North America*, 15(2), 457-482.
- Glöckner, A., & Karthaus, M. (2011). Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses*, 54(5), 420-433.
- Godoy, M. C. B., Viswanathan, C., Marchiori, E., Truong, M. T., Benveniste, M. F., Rossi, S., & Marom, E. M. (2012). The reversed halo sign: update and differential diagnosis. *The British Journal of Radiology*, 85(1017), 1226-1235.
- Greene, R. (2005). The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Medical Mycology*, 43(Supplement_1), S147-S154.
- Gudlaugsson, O., Gillespie, S., Lee, K., Berg, J. V., Hu, J., Messer, S., & Diekema, D. (2003). Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clinical Infectious Diseases*, 37(9), 1172-1177.
- Guery, B. P., Arendrup, M. C., Auzinger, G., Azoulay, É., Borges Sá, M., Johnson, E. M., ... & Kullberg, B. J. (2009). Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Medicine*, 35, 206-214.
- Han, S. S., Yim, J. J., Yoo, C. G., Kim, Y. W., Shim, Y. S., Lee, S. M., & Han, S. K. (2010). Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *Journal of Korean Medical Science*, 25, 671-676.
- Hanson, K. E., Caligiuri, P., Wiggins, R. H., Quigley, E. P., & Kendall, B. (2015). Radiologic imaging techniques for the diagnosis and management of invasive fungal disease. *Current Fungal Infection Reports*, 9(3), 180-189.
- Heng, S. C., Chen, S. C. A., Morrissey, C. O., Thursky, K., Manser, R. L., De Silva, H. D., & Slavin, M. A. (2014). Clinical utility of Aspergillus galactomannan and PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 79(3), 322-327.

Horasan, E. Ş., Ersöz, G., Göksu, M., Otag, F., Oner Kurt, A., Karaçorlu, S., & Kaya, A. (2010). Increase in *Candida parapsilosis* fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*, 170, 263-268.

Horn, D. L., Neofytos, D., Anaissie, E. J., Fishman, J. A., Steinbach, W. J., Olyaei, A. J., & Webster, K. M. (2009). Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1695-1703.

Jensen, J. F., Thomsen, T., Overgaard, D., Bestle, M. H., Christensen, D., & Egerod, I. (2015). Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 41, 763-775.

Karageorgopoulos, D. E., Vouloumanou, E. K., Ntziora, F., Michalopoulos, A., Rafailidis, P. I., & Falagas, M. E. (2011). β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 52(6), 750-770.

Kett, D. H., Azoulay, E., Echeverria, P. M., & Vincent, J. L. (2011). *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical Care Medicine*, 39(4), 665-670.

Kohlenberg, A., Monnet, D. L., Plachouras, D., & *Candida auris* Survey Collaborative Group. (2022). Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Eurosurveillance*, 27(46), 1-10.

Kollef, M. H., Chastre, J., Clavel, M., Restrepo, M. I., Michiels, B., Kaniga, K., ... & Redman, R. (2012). A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*, 16, 1-17.

Kollef, M. H., Skrupky, L., Abebe, N., Boyle III, W. A., & Dallas, J. (2011). Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest*, 139(3), 513-518.

Kozak, R. A., Alexander, D. C., Liao, R., Sherman, D. R., & Behr, M. A. (2011). Region of difference 2 contributes to virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 79(1), 59-66.

Kullberg, B. J., & Arendrup, M. C. (2015). Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373(15), 1445-1456.

Kullberg, B. J., Verweij, P. E., Akova, M., Arendrup, M. C., Bille, J., Calandra, T., & Donnelly, J. P. (2011). European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 17, 1-12.

Leeftang, M. M., Debets-Ossenkopp, Y. J., Wang, J., Visser, C. E., Scholten, R. J., Hooft, L., ... & Cochrane Airways Group. (1996). Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9), 1-10.

León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Almirante, B., Nolla-Salas, J., Álvarez-Lerma, F., ... & EPCAN Study Group. (2006). A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical Care Medicine*, 34(3), 730-737.

Leroy, O., Gangneux, J. P., Montravers, P., Mira, J. P., Gouin, F., Sollet, J. P., & AmarCand Study Group. (2009). Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Critical Care Medicine*, 37(5), 1612-1618.

Marchetti, O., Lamothe, F., Mikulska, M., Viscoli, C., Verweij, P., & Bretagne, S. (2012). ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 47(6), 846-854.

Mastrangelo, A., Germinario, B. N., Ferrante, M., Frangi, C., Voti, R. L., Muccini, C., & COVID-BioB Study Group. (2020). Candidemia in COVID-19 patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared to historical non-COVID-19 controls. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1-9.

- Michallet, M., & Ito, J. I. (2009). Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 27(20), 3398-3409.
- Montagna, M. T., Caggiano, G., Borghi, E., & Morace, G. (2009). The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. *Drugs*, 69, 59-63.
- Morace, G., & Borghi, E. (2010). Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiologica*, 76(11), 950-955.
- Mousset, S., Buchheidt, D., Heinz, W., Ruhnke, M., Cornely, O. A., Egerer, G., & Böhme, A. (2014). Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 93, 13-32.
- Mulinde, J., & Joshi, M. (1998). The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 41(suppl_4), 51-55.
- Naved, S. A., Siddiqui, S., & Khan, F. H. (2011). APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 21(1), 4.
- Nucci, M., Garnica, M., Gloria, A. B., Lehugeur, D. S., Dias, V. C., Palma, L. C., & Colombo, A. L. (2013). Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(8), 745-751.
- O'Grady, N. P., Barie, P. S., Bartlett, J. G., Bleck, T., Carroll, K., Kalil, A. C., ... & Masur, H. (2008). Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical Care Medicine*, 36(4), 1330-1349.
- Obayashi, T., Negishi, K., Suzuki, T., & Funata, N. (2008). Reappraisal of the serum (1→3)-β-d-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study

based on autopsy cases from 6 years. *Clinical Infectious Diseases*, 46(12), 1864-1870.

Okuturlar, Y., Ozkalemkas, F., Ener, B., Serin, S. O., Kazak, E., Ozcelik, T., ... & Ali, R. (2015). Serum galactomannan levels in the diagnosis of invasive aspergillosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 30(6), 899-905.

Ostrosky-Zeichner, L., Sable, C., Sobel, J., Alexander, B. D., Donowitz, G., Kan, V., & Rex, J. H. (2007). Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26, 271-276.

Ostrosky-Zeichner, L., Shoham, S., Vazquez, J., Reboli, A., Betts, R., Barron, M. A., & Pappas, P. G. (2014). MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clinical Infectious Diseases*, 58(9), 1219-1226.

Pandharipande, P. P., Ely, E. W., Arora, R. C., Balas, M. C., Boustani, M. A., La Calle, G. H., & Smith, H. A. (2017). The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Medicine*, 43, 1329-1339.

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), 1-50.

Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-20.

Paramythiotou, E., Frantzeskaki, F., Flevari, A., Armaganidis, A., & Dimopoulos, G. (2014). Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules*, 19(1), 1085-1119.

Park, S. Y., Lim, C., Lee, S. O., Choi, S. H., Kim, Y. S., Woo, J. H., & Kim, S. H. (2011). Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *Journal of Infection*, 63(6), 447-456.

Patterson, T. F., Thompson III, G. R., Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., & Bennett, J. E. (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), 1-60.

Petrikkos, G., Skiada, A., Lortholary, O., Roilides, E., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54(suppl_1), 23-34.

Pfaller, M. A., & Diekema, D. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 133-163.

Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Gibbs, D. L., Newell, V. A., Meis, J. F., Gould, I. M., & Rodriguez-Noriega, E. (2007). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(6), 1735-1745.

Pfaller, M. A., Moet, G. J., Messer, S. A., Jones, R. N., & Castanheira, M. (2011). *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(2), 561-566.

Pfeiffer, C. D., Fine, J. P., & Safdar, N. (2006). Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 42(10), 1417-1727.

Rangel-Frausto, M. S., Wiblin, T., Blumberg, H. M., Saiman, L., Patterson, J., Rinaldi, M., & Nemis Study Group. (1999). National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida*

species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clinical Infectious Diseases*, 29(2), 253-258.

Salehi, M., Ahmadikia, K., Badali, H., & Khodavaissy, S. (2020). Opportunistic fungal infections in the epidemic area of COVID-19: a clinical and diagnostic perspective from Iran. *Mycopathologia*, 185(4), 607-611.

Salehi, M., Ahmadikia, K., Mahmoudi, S., Kalantari, S., Jamalimoghadamsiahkali, S., Izadi, A., & Khodavaissy, S. (2020). Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, 63(8), 771-778.

Saniç M.A. (2006). Genel mikrobiyolojik özellikler ve sınıflandırma. *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar içinde ss. 9-20*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.

Shenep, J. L. (2000). Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(2), 129-135.

Shorr, A. F., & Williams, M. D. (2009). Venous thromboembolism in critically ill patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 101(01), 139-144.

Shorr, A. F., Chung, K., Jackson, W. L., Waterman, P. E., & Kollef, M. H. (2005). Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 33(9), 1928-1935.

Smith, J. A., & Kauffman, C. A. (2010). Recognition and prevention of nosocomial invasive fungal infections in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 38, 380-387.

Smith, J. A., & Kauffman, C. A. (2012). Pulmonary fungal infections. *Respirology*, 17(6), 913-926.

Snelders, E., van der Lee, H. A. L., Kuijpers, J., Rijs, A. J. M., Varga, J., Samson, R. A., & Verweij, P. E. (2008). Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Medicine*, 5(11), 219-222.

Suankratay, C.M. D., & Kanitcharaskul, P. (2006). Galactomannan antigenemia for the diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematological disorders. *J Med Assoc Thai*, 89(11), 1851-8.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2024). *Ulusal sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar sürveyans tanı rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.

Timsit, J. F., Bassetti, M., Cremer, O., Daikos, G., De Waele, J., Kallil, A., & Barbier, F. (2019). Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, 45, 172-189.

Tissot, F., Agrawal, S., Pagano, L., Petrikos, G., Groll, A. H., Skiada, A., ... & Herbrecht, R. (2017). ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*, 102(3), 433.

Tomak, Y., Palabıyık, O., Öztatar, M., & Karabay, O. (2019). The prevalence of cardiac and ocular findings in patients with invasive Candida infection in intensive care unit. *Yoğun Bakım Dergisi*, 10(3), 85-89.

Tortorano, A. M., Peman, J., Bernhardt, H., Klingspor, L., Kibbler, C. C., Faure, O., & ECMM Working Group on Candidaemia. (2004). Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23, 317-322.

Trof, R. J., Beishuizen, A., Debets-Ossenkopp, Y. J., Girbes, A. R. J., & Groeneveld, A. B. J. (2007). Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 33, 1694-1703.

Valero, C., de la Cruz-Villar, L., Zaragoza, Ó., & Buitrago, M. J. (2016). New panfungal real-time PCR assay for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(12), 2910-2918.

Verweij, P. E., Howard, S. J., Melchers, W. J., & Denning, D. W. (2009). Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resistance Updates*, 12(6), 141-147.

Verweij, P. E., Mellado, E., & Melchers, W. J. (2007). Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *New England Journal of Medicine*, 356(14), 1481-1483.

Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., & EPIC II Group of Investigators, X. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 302(21), 2323-2329.

Walsh, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., & Patterson, T. F. (2008). Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 46(3), 327-360.

Wang, X., Guo, G., Cai, R., He, P., & Zhang, M. (2019). Utility of serum galactomannan antigen testing combined with chest computed tomography for early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies with febrile neutropenia after antifungal drug treatment. *Journal of International Medical Research*, 47(2), 783-790.

Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2024). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 309-317.

Yapar, N. (2019). *Kandidemi. Kandida enfeksiyonları*. 1. Baskı. Çetin ÇB, editör. Ankara: Türkiye Klinikleri.

Yapar, N., Uysal, U., Yucesoy, M., Cakir, N., & Yuce, A. (2006). Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*, 49(2), 134-138.

Yuluğ, N. (2002). *Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler*. Topçu AW, Söyletir G, Doanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Kitabevi.

Zilberberg, M. D., & Shorr, A. F. (2009). Fungal infections in the ICU. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23(3), 625-642.

Zilberberg, M. D., Kollef, M. H., Arnold, H., Labelle, A., Micek, S. T., Kothari, S., & Shorr, A. F. (2010). Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 10, 1-7.

Zmeili, O. S., & Soubani, A. O. (2007). Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *Journal of the Association of Physicians*, 100(6), 317-334.



7.EKLER

7.1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.06.2024-E.372953



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.04-372953 -164
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası

27.06.2024

Sayın Doç. Dr. Havva KOÇAYIĞİT

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İlgi : 29.05.2024 tarih ve 164 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun bakımlarında Görülen İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Klinik Olarak İncelenmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mahmut Sinan YILMAZ
Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
27.06.2024

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSCLEYSP4T Pin Kodu: 14892

Belge Takip Adresi: <https://turkiye.gov.tr/belge/bk-57838e0-BSCLEYSP4T&c=377543>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık.

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Konak
Unvanı: Sörekli İyici



ÖZGEÇMİŞ

Adı	HAKAN	Soyadı	KUM
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-Mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)	
2-Asistan Hekim/Anesteziyoloji ve Reanimasyon			
3-Asistan Hekim/Anesteziyoloji ve Reanimasyon			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.