



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA *Candida albicans* ve *Non-albicans*  
KANDİDA TÜRLERİNE BAĞLI GELİŞEN KANDİDEMİLERDE  
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ünal ÇAĞIR

Ankara 2009



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı**

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA *Candida albicans* ve *Non-albicans*  
KANDİDA TÜRLERİNE BAĞLI GELİŞEN KANDİDEMİLERDE  
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ünal ÇAĞIR

Tez Danışmanı: Doç Dr. Funda TİMURKAYNAK

Ankara 2009

## TEŞEKKÜR

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta Sayın Rektör Prof. Dr. Mehmet Haberal ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hande Arslan'a teőekkürü borç bilirim. Eğitimim ve tezimin her aşamasında çok büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Funda Timurkaynak'a, yine eğitimime katkıda bulunan İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç.Dr. Özlem Azap'a ve Dr. Süheyla Serin Senger'e sonsuz teşekkür ederim

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Mikrobiyoloji Laboratuvar ekibine, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim başta eşim Dr. Aynur Terim Çağır olmak üzere ailem ve moral kaynağım biricik kızım Gizem Çağır'a çok teşekkür ederim

## ÖZET

Fungal infeksiyon sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. Hastane kaynaklı fungal infeksiyonların büyük bir kısmı kandida türleri ile oluşmaktadır. Kandida türlerine bağlı kan dolaşım sistemi infeksiyonları 1980-1990 yılları arasında on kat artış göstermiştir. Günümüzde kronik hastalık ve invaziv işlem sıklığındaki artış ile beraber, yoğun antibakteriyel ve sitotoksik tedavi uygulaması sonucunda kandidemi görülme oranı artmaktadır. Hastane kökenli kan dolaşım sistemi infeksiyon etkenleri arasında kandida türleri dördüncü sıklıkta görülmekte ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde izlenen ve *C.albicans* ve non-albicans türlerine bağlı kandidemi gelişen olguların risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Ocak 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan ve kandidemi gelişen hastalar çalışmaya alındı. Her hasta için demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan girişimleri içeren form dolduruldu. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için chi-kare ve student T test uygulaması yapıldı.

Çalışmaya 120 kandidemi olgusu alındı. Olguların 70'inde (%58.3) *C.albicans*, 50'sinde (% 41.7) non-albicans kandida türleri ile kandidemi gelişti. Non-albicans türlerin dağılımı; *C.tropicalis* (%12.5), *C.glabrata* (%7.5), *C.famata* (%6.7), *C.parapsilosis* (%3.3) ve diğer türler (*C.keyfr*, *C.lucitenia*, *C.humonicola*, *C.guilliermondi*, *Candida* spp) (%11.7) şeklinde idi. Çalışmadaki 120 kandidemi olgusunun 47'si (%39.1) 2007 yılında görüldü. Çalışmamızda tüm yıllarda *C.albicans* en sık izole edilen tür idi. Tüm nozokomiyal kandidemi olgularının %74'ü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görüldü. Çalışmada; yaş, cinsiyet, APACHE- II skoru, uygulanan terapatik işlemler (santral venöz kateter, total parenteral nütrisyon, entübasyon, üriner kateter), kullanılan antibiyotikler (karbapenem, glikopeptid, sefalosporin, kinolon. aminoglikozid) ve cerrahi girişimlerin (gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı) *C.albicans* ve non-albicans türlerine bağlı kandidemi açısından anlamlı fark yaratmadığı saptandı. Uzun süreli yoğun bakımda yatış, kandidemi öncesi flukonazol tedavisi ve solid organ transplantasyonu, non-albicans türler ile kandidemi gelişimi için risk faktörü olarak bulundu. Her iki grup arasında antifungal tedaviye yanıt açısından anlamlı fark olmamakla birlikte *C.albicans* olgularının %70.6'sının tedavinin ilk 6-10. günlerinde, non-albicans türlerin ise 11-15. günlerde

tedaviye yanıt verdikleri görüldü. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı.

Son yıllarda non-albicans türler ile kandidemi sıklığında artış olmasına karşın bir çok merkezde *C.albicans* en sık izole edilen tür olarak belirlenmektedir. Çalışmamızda benzer şekilde *C.albicans* en sık kandidemi etkeni olarak belirlenmiştir. Ancak non-albicans türlerin hızla arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda non-albicans türlere bağlı kandidemi gelişimi için solid organ transplantasyonu, kandidemi öncesi flukonazol tedavisi ve uzun süreli yoğun bakımda yatış risk faktörü olarak belirlenmiştir. Erken ve etkin antifungal tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi göz önüne alındığında, her merkezin kendi hasta özelliklerine, risk faktörlerine ve lokal surveyans sonuçlarına göre tedavi planlamasının önemi ortaya çıkmaktadır.

## ABSTRACT

Fungal infections have been increasing in frequency over the past years. The majority of nosocomial fungal infections are caused by *Candida* species. Bloodstream infections due to *Candida* species, have increased 10 fold between 1980 and 1990. Nowadays the rate of candidemia has raised with excessive antibacterial and cytotoxic treatment applications associated with an increase in chronic diseases and invasive process frequencies. Among the agents that cause nosocomial bloodstream infections, *Candida* spp. are the fourth most common agent, and associated with serious morbidity and mortality. This study aimed to evaluate the risk factors in intensive care unit patients with candidemia caused by *C.albicans* and non-albicans *Candida* species.

The patients with candidemia, followed up in internal and surgical intensive care units, were enrolled in the study between January 2004 and December 2007. Structured forms, including demographic data, clinical and laboratory findings and applications, were fulfilled for each patient. The data were evaluated retrospectively. Chi-square and student-t test were used for statistical analysis.

A hundred and twenty patients were enrolled in the study. Candidemia caused by *C.albicans* and non-albicans *Candida* species developed in 70 (58.3%) and 50 (41.7%) patients, respectively. The distribution of non-albicans *Candida* species was as follow: *C.tropicalis* (12.5%), *C.glabrata* (7.5%), *C.famata* (6.7%), *C.parapsilosis* (3.3%) and other species (*C.kefyr*, *C.lusitaniae*, *C.humonicola*, *C.guilliermondi*, *Candida* spp) (11.7%). Forty seven (39.1%) of 120 patients in the study were hospitalized in 2007. *C.albicans* was the most common isolated pathogen in all years of our study. Seventy four percent of all nosocomial candidemia cases were detected in intensive care units. In this study age, gender, APACHE- II score, therapeutic procedures (central venous catheter, total parenteral nutrition, intubation, urinary catheter), antibiotics (carbapenem, glycopeptide, cephalosporin, quinolone, aminoglycoside) and surgical procedures (gastrointestinal system or other systems) did not cause any significant difference on candidemia caused by *C.albicans* and non-albicans *Candida* species. Long term hospitalization in intensive care unit, fluconazole treatment before the onset of candidemia, and solid organ transplantation were found to be risk factors in the development of candidemia with non-albicans *Candida* species. While there was no statistically difference between two groups in response to antifungal therapy, %70.6 of *C.albicans* cases responded to therapy within 6-10 days

compared to non-albicans *Candida* cases who responded within 11-15 days. No significant difference in mortality was observed between two groups.

Although the frequency of candidemia due to non-albicans species of *Candida* has increased in recent years, *C.albicans* is the most common isolated pathogen in many centers. Likewise *C.albicans* was the most common cause of candidemia in our study. However non-albicans species are increasingly detected. In our study solid organ transplantation, fluconazole treatment before the onset of candidemia and long term hospitalization in intensive care unit were found to be risk factors in the development of candidemia with non-albicans *Candida* species. Each center should have an empirical treatment modality according to patients' characteristics, risk factors and local surveillance results by considering the beneficial effects of early and effective treatment on mortality and morbidity.

## KISALTMALAR

<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>AIDS</b>	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
<b>APACHE</b>	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EORTC</b>	: Avrupa Kanser Araştırma ve tedavi Merkezi
<b>GKS</b>	: Glaskow Koma Skoru
<b>HM</b>	: Hematolojik Malignite
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İK</b>	: İnvaziv Kandidiyazis
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KDSİ</b>	: Kan dolaşım Sistemi İnfeksiyonu
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>Kr.KC</b>	: Kronik Karaciğer Hastalığı
<b>SDA</b>	: Sabouraud Dekstroz Agar
<b>SOT</b>	: Solid Organ Transplantasyonu
<b>SYK</b>	: Santral Venöz Katater
<b>TPN</b>	: Total Parantral Nutrisyon



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa Numarası</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Mikrobiyoloji .....	3
2.2.1. Virülans Faktörleri .....	4
2.2.2. Patogenez .....	4
2.3. Kandida Türleri İle Oluşan İnfeksiyonlar .....	6
2.4. Kandidemi Etkeni Olan Türlerin Epidemiyolojik Özellikleri .....	8
2.5. Kandidemi.....	9
2.5.1. Epidemiyoloji .....	9
2.5.2. Risk faktörleri .....	11
2.5.3.Klinik.....	12
2.5.4.Tanı.....	12
2.5.5.Tedavi .....	14
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>16</b>
3.1. Hasta Grubu .....	16
3.2. Hasta formu .....	16
3.3. Tanımlar ve Veri Toplama.....	17
3.4. Mikrobiyolojik Analiz .....	17
3.5. İstatistiksel Analiz .....	18
<b>4. BULGULAR.</b> .....	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>27</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Kandidemi etkeni olan türlerin yıllara göre dağılımı .....	20
Tablo 4.2. Kandidemi etkeni olan türlerin cinsiyete göre dağılımı .....	21
Tablo 4.3. Kandidemi olgularının yaş ortalaması .....	21
Tablo 4.4. Kandidemi öncesi yoğun bakımda yatış süresi .....	21
Tablo 4.5. Hastaların APACHE II skor puanlaması .....	22
Tablo 4.6. Kandidemi sırasında hastaların metabolik durumlarının değerlendirilmesi .....	22
Tablo 4.7. Yoğun bakım ünitelerine göre kandidemi etkenlerinin dağılımı .....	22
Tablo 4.8. Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ile kandidemi etkeni olan türlerin ilişkisi .....	23
Tablo 4.9. Altta yatan hastalıkların <i>C.albicans</i> ve non-albicans kandidemi ile ilişkisi .....	23
Tablo 4.10. Uygulanan cerrahi işlemlerin kandidemi ile ilişkisi .....	24
Tablo 4.11. Antibiyotik kullanımı ile kandidemi ilişkisi .....	24
Tablo 4.12. Kandidemi nedeni ile ölen hastaların etken olan türlere göre dağılımı.....	25
Tablo 4.13. Kandidemi sonrası erken ve geç dönemde ölen hastaların kandidemi türü ile ilişkisi .....	25
Tablo 4.14. Kandidemi sonrası tedaviye yanıt süresi .....	26

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğada yaygın olarak bulunan kandida türlerinden yalnızca 200-300 kadarı insan ve hayvanlarda gelişen mantar infeksiyonlarından sorumludur. Bu türlerden de sadece 10-15'i insan için patojen olarak kabul edilmektedir. Bu türler içinde en çok *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.kefyr*, *C.lusitaniae* *C.famata* ve *C.guilliermondi* ile infeksiyon oluşmaktadır. *C.albicans* en sık izole edilen türdür, ancak son yıllarda non-albicans türler ile oluşan infeksiyon sıklığı artmaktadır. Kandida türleri günümüzde daha çok hastane kökenli infeksiyonlarda etken olmakla birlikte toplumdan edinilmiş infeksiyonlarda da görülmektedir (1).

Mantarlara bağlı gelişen hastane infeksiyonları; yüksek mortalite ve morbiditeye neden olması, yatış süresini uzatması ve ciddi ekonomik yükü nedeniyle önemini her zaman korumaktadır (2-5). Kandida türleri cilt, üriner, dolaşım, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi birçok organı ve sistemi etkileyerek invaziv infeksiyona neden olabilir (6). İnvaziv kandida infeksiyonları en sık kandidemi şeklinde görülmektedir. Kandidemi tanı ve tedavisi zor bir klinik durumdur ve diğer etkenlere bağlı olarak gelişen sepsislere göre daha ağır seyretmektedir. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi önemlidir (7-9).

Son 10-15 yılda hastane infeksiyonuna neden olan etkenler arasında mantarlar önemli artış göstermiştir. Fungal etkenler içinde en çok kandida türleri hastane infeksiyonlarına neden olmaktadır (10,11). İzolasyon sıklığındaki artışı net olarak gösteren çalışmalardan biri Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır. Bu çalışmada kandida türleri, 1984 yılında, hastane kökenli kan dolaşım sistemi infeksiyonlarında en sık izole edilen sekizinci etken iken, bu mikroorganizmaların 1986-1990 yıllarında dördüncü sıraya yükseldiği görülmüştür (12). Nozokomiyal kandidemi, ciddi kronik hastalığı olan, yoğun invaziv girişime maruz kalan, uzun süreli antibiyotik kullanan, immünesi zayıf ve yoğun bakımda uzun süre kalan hastalarda daha çok görülmektedir (13).

Kandidemide en sık izole edilen *C.albicans* olmakla birlikte, hematolojik malignite ya da ciddi nötropeni olan hastalarda ve solid organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalarda profilaktik azol kullanımı, santral venöz kateter varlığı, total parenteral nütrisyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonucunda non-albicans türler ile gelişen kandidemi oranı artmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde non-albicans türler ile gelişen kandidemi için, hasta özelliklerini belirlemek mortaliteyi azaltmak açısından erken ve uygun tedaviyi önemli hale getirmiştir (14-21).

Bu çalışmada; hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip edilen *C.albicans* ve non-albicans türlerine bağlı kandidemi gelişimi açısından risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Kandidalarla ilgili ilk bilgiler Hippocrates'a kadar uzanmaktadır. İlk olarak Galen ve Peppy (1665) oral mantar lezyonlarını (pamukçuk) gözlemiş, daha sonra Langenbeck (1839) oral lezyondan yapılan kazıntıda mantarı göstermiştir. Berg (1841) ve Bennet (1844) tarafından pamukçuğun mantar yapısında bir etkene bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu mikroorganizmaya Rubin (1843), *Oidium albicans* adını vermiş, daha sonra Zaptin (1890) *Monilia albicans* olarak tanımlamıştır. Berkhout (1923) ilk kez *Candida albicans* adını kullanmıştır. Daha sonra 1940 yılında ilk defa sistemik kandida enfeksiyonundan bahsedilmiştir (22-24)

### 2.2. Mikrobiyoloji

Kandida türleri fungi imperfecti sınıfı içinde yer alan *Cryptococcaceae* ailesinin bir üyesidir. Bu mikroorganizmalar, 4-6 µm büyüklüğünde, oval, ince duvarlı, tomurcuklanarak çoğalan maya tipinde mantarlardır. Eşeyli ve / veya eşeysiz üreme özelliğine sahiptirler. Maya hücresi, bir veya birden fazla noktadan tomurcuklanabilir. Bu yapı ana hücreden ayrılarak yavru hücreyi oluşturur. Yavru hücreye blastokonidyum adı verilir. Bazen blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmayarak ardışık uzar, bu uzantıya yalancı hif denmektedir. *C.albicans* blastokonidyum ve yalancı hife ek olarak gerçek hif oluşturabildiğinden dimorfik özellik gösterir (23,24).

Kandida türlerinin mikroskopik ve makroskopik özellikleri birbirine benzer. Maya şekilleri, hif veya pseudohif yapıları klinik örneklerin mikroskopik değerlendirilmesi ile görülebilir. Kandida türleri Gram boyası ile gram pozitif boyanırlar. Ayrıca rutin olarak kullanılan kan kültürü ve agarlı besi yerlerinde, geniş ısı ve pH aralığında üreyebilme yeteneğine sahiptirler (25). Kandida türlerinin izalasyonu sırasında bakteriyel kontaminasyonu engellemek için kloramfenikol, gentamisin, penisilin, streptomisin, siprofloksasin gibi antibiyotiklerin tek ya da kombine olarak kullanıldığı beyin-kalp infüzyon agar, Sabouraud dekstroz agar (SDA) ve İnhibitory Mold Agar gibi özel besi yerleri kullanılır. Besi yerinde serbest metaller, glikoz, amonyum tuzu, fosfat gibi bileşiklerin bulunması üremeyi arttırmaktadır (23,24,26,27). Kandida türleri, SDA'da 25-37°C, pH 5,5'de 48-72 saatte ürerler. Bu besi yerinde beyaz-gri, mat ya da parlak yumuşak kıvamlı ekşi kokulu koloniler yaparlar. Kandida türlerinin SDA besi yerinde

oluşturdukları koloni yapıları ve mısır unu Tween 80 agarda yaptıkları blastakonidyumların özellikleri farklılıklar göstermekte ve bu özellikler türlerin ayrıcı tanısında yardımcı olmaktadır. *C.albicans*'ın germ tüp testi ile hifal element oluşumunun gösterilmesi ve mısır unu agarda iri, küre şeklinde klamidosporeler oluşturması diğer kandida türlerinden ayrılmasını sağlamaktadır. Ayrıca tür düzeyinde ayırımda; karbonhidrat asimilasyon testi, nitrit asimilasyonu, üreaz yapımı gibi metabolik testler de kullanılmaktadır (28).

### **2.2.1. Virülans Faktörleri**

*C.albicans* kökenlerinde gözlenen fenotipik farklılıkların virülans ile ilgili olduğu ve bu değişikliklerin invaziv infeksiyon yapan türlerde daha çok görüldüğü belirlenmiştir. *C.albicans* maya-hif dönüşümü göstermesi ve hidrolitik enzimler yapabilmesi nedeniyle virülansı en fazla olan türdür. Ayrıca *C.albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan yüzey adezyon molekülü taşıdığı, aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile epitele penetre olduğu bilinmektedir. Patojen kandidaların salgıladığı hücre dışı proteinazların doku harabiyeti ile mayanın yayılımını desteklediği, mukozalarda devamlı kalmasını sağladığı ve maya hücrelerini konak savunma sistemine karşı koruduğu belirtilmektedir. *C.albicans* için önemli virülans faktörlerinden biri olan fosfolipaz enzimi, konak hücreyi lizise uğratmakta veya hücrenin yüzey özelliklerini değiştirmektedir. Böylece mantarın dokuya adezyon ve penetrasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hücre duvarında polisakkarit yapıda bulunan  $\beta$ -glukan'ın T lenfositlerde sitokin yapımını baskıladığı ve konak savunmasını zayıflattığı belirtilmektedir (29,30).

Kandida türleri tarafından salgılanan ve yapısında protein, hekzoaminler, nötral şekerler, fosforlu bileşikler gibi birçok madde bulunduran biyofilm, mantarların yabancı cisimler üzerine yapışmasını ve tedaviye dirençli hale gelmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda kandida türlerinde antifungal dirence yol açan, eflüks pompalarının sayısının biyofilm oluşumu ve gelişimi sırasında arttığı gösterilmiştir (31).

### **2.2.2. Patogenez**

Kandida infeksiyonları, altta yatan kronik hastalığı olanlarda spontan gelişebileceği gibi, damar içi kateter kullanımı, hiperalimentasyon tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanılması ile iyatrojenik olarak da gelişmektedir. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, özellikle

gastrointestinal sistemde florayı bozarak kandidaların aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. Ayrıca antibiyotikler kandidaların fagositozunu ve hücre içi öldürmelerini engellemektedir. İmmun sistemi baskılayan ilaçlar nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Karın içi ameliyatlarda mukoza bütünlüğünün bozulmasıyla barsaklardan kan dolaşımına kandidanın geçişi kolaylaşmaktadır. Kandida enfeksiyonlarının oluşumunda, cilt bütünlüğünün bozulması önemli rol oynamaktadır. Herhangi bir nedenle (yanık, ülserasyon, kateter takılması) bu bütünlüğün bozulması durumunda maya hücreleri dermise invaze olup dolaşıma geçebilmektedir. Aynı zamanda *C.albicans*'ın konak dokularına ve prostetik materyale yapışma yeteneği kolonizasyon, invazyon ve ardından kandidemi gelişmesinde en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Maya hücreleri cilt altında lamina propriaya ulaştıktan sonra lenfatik sistem, kan damarları ya da makrofajlar içinde gözlenebilmektedir. Benzer şekilde peptik ülseri olan hastalarda kandidanın ülser zemininde kolonize olduğu gösterilmiştir (29,32-34). Kandidemisi olan akut lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada olguların hepsinde kandidemi öncesi gastrointestinal kolonizasyon ve submukozal invazyon saptanmıştır. Nötropenik kanser hastalarının birden fazla vücut bölgesinde kandida kolonizasyonu olduğunda dissemine kandidiyazis oranı %32 iken, kolonizasyonu olmayanlarda bu oran %0.5 olarak belirlenmiştir (35). Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı etkili ikinci bariyerdir. Mikroorganizma bariyerleri aşır kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada görevli polimorfonükleer lökositler psödohiflerde hasar oluşturup blastosporları fagosite etmektedir. İlaçların ya da hastalıkların sebep olduğu ciddi granülositopenisi olan hastalarda invaziv kandidiyazis gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir. Nötrofil ve monositlerin; miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit enzim kapasitelerinin azalması *C.albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engellemektedir. Bu durum, bu sistemlerin intrasellüler öldürmede esas mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Benzer şekilde monosit, eozinofil ve trombositlerin de kandidayı öldürme kapasiteleri bulunmaktadır(29). Kandida türleri ile gelişen enfeksiyonlara karşı savunmada humoral immünitenin de önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu arttırır. Mayanın nötrofillerce fagositozunda IgG sınıfı opsonik antikorların rolü vardır. Dissemine kandidozda IgG ve opsonizasyonu arttıran diğer serum bileşenlerinin, titresinin yükseldiği belirlenmiştir. Aynı zamanda komplemanlar blastosporların opsonizasyonu için gereklidir. Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynamaktadır.

TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinler ve lökosit adezyon molekülleri (ICAM-1) dissemine hematojen kandidiyazise karşı konak savunmasında temel rol oynamaktadır (22,29).

### 2.3. Kandida Türleri İle Oluşan İnfeksiyonlar

Kandidalar; üst solunum yolu, deri, barsak ve genital florada doğal olarak bulunurlar. Konak savunmasının bozulduğu durumlarda hematojen yayılım göstermeyen yüzeysel infeksiyonlara neden olabilir. Mukoz mebranlarda; oral kandidiyazis, özefajit, gastrit, vulvovajinit şeklinde klinik tutulum yapar (22,36,37).

*İnvaziv kandidiyazis (İK)*; kandidemi, dissemine kandidiyazis, endokardit, menenjit, endoftalmit gibi bir çok organı etkileyen klinik durumdur (38,39).

*Dissemine kandidiyazis*; kan kültür pozitifliği olsun veya olmasın steril dokularda kandida varlığı olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kan kültür pozitifliği olmayan hastaların %30-50'sinde dissemine kandidiyazis saptanmıştır (40-43). Akut dissemine kandidiyazis çoğunlukla kanser, komplike cerrahi girişim, organ transplantasyonu ve yanık sonrası gelişmekte ve çoklu organ tutulumu (böbrek, beyin, göz, myokard) gözlenmektedir. Patolojik olarak yaygın mikro abse, granülatöz ve akut süperatif değişiklikler görülmektedir. Kesin tanı mikroorganizmanın dokuda histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulmaktadır (8,44). Kronik dissemine kandidiyazis (hepatosplenik kandidiyazis) ise kemoterapiye bağlı nütropeni gelişen ve nütropenik dönemde invazif kandidozu olan hastalarda ortaya çıkan klinik tablodur. Nütropeniden çıkış döneminde bu hastalarda ateş, sağ üst kadranda ağrısı, hepatosplenomegali, alkalen fosfataz yüksekliği ile kendini göstermektedir. Radyolojik değerlendirme tanıda yardımcı olur (8,45,46).

Santral sinir sisteminde kandida infeksiyonu ventriküloperitoneal şant varlığı, hematojen yayılım veya travma ile mantarın doğrudan subdural bölgeye inokülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. AIDS kandida menenjiti için önemli bir risk faktörüdür. Kandida menenjiti olan hastaların yarısında diğer organ tutulumları da vardır. *C.albicans* en sık etken olarak saptanan türdür (47,48).

Nütropenik hastada solunum sisteminde kandidanın hematojen yayılımı sonrası lokal veya yaygın pnömoni oluşabilmektedir. Erken dönemde diğer pnömoni etkenlerinden ayırmak zordur. Tanı biyopsi, radyolojik inceleme ve klinik değerlendirme ile konur (22,49).



Kandida türleri kalpte endokardit, myokardit ve perikardite neden olabilir. Myokard tutulumunda mikroabse görülebilir. Perikardit yanık hastaları ve kalp cerrahisi geçirenlerde daha sık görülür. Endokardit ise kapak hastalığı, uyuşturucu kullanımı, kanser kemoterapisi, intravasküler kateter ve prostetik kapak gibi risk faktörü olan hastalarda oluşabilir. *C.albicans* en çok izole edilen türdür. Uyuşturucu kullananlarda ise *C.parapsilosis* etken olarak izole edilmektedir. Kandida endokarditindeki bulgular, bakteriyel endokarditten farklı değildir. Ancak kalp yetmezliği ve büyük emboliler oluşabilmektedir. Hastaların çoğunda kan kültüründe üreme vardır ve ekokardiyografide büyük vejetasyonlar görülmektedir. Erken medikal ve cerrahi tedavi ile mortalite azalır (50,51,52).

Kandida türleri %10-15 oranında nozokomiyal üriner sistem infeksiyonuna neden olmaktadır. İdrarda izole edilmesi her zaman infeksiyon anlamına gelmemektedir. Antibiyotik kullanımı ve foley kateter varlığı kandidürinin en önemli sebebidir. Üriner sistemde taş, yabancı cisim varlığı ve diyabet durumunda kandidüri uzun süre devam eder. Üst üriner sisteme, ascendan veya hematojen yolla yayılabilir. Böbrekte kortikal alanda multiple mikroabseler görülmektedir (53,54).

Kandidaya bağlı kas eklem tutulumu hematojen yayılım sonucu vertebra, bilek, kostakondral eklemler ve skapulada osteomyelit şeklinde görülebilmektedir. İnfekte alandan alınan materyalin kültürde üretilmesi ile tanı konulur. Eklem içi steroid uygulaması, travma, cerrahi, romotid artrit ve AIDS kandida artritini gelişimi için risk faktörüdür. Nötropenik hasta ve ilaç bağımlılarında kas içi abseler görülebilmektedir. Biyopsi ile tanı konulmaktadır (55-58).

Periton diyaliz hastalarında cilt kolonizasyonu ve uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı olarak kandida peritoniti oluşabilir. Karın boşluğu ile dış ortam arasında fistül veya diren gibi bağlantı bulunması hematojen yayılım olasılığını arttıran faktörlerdir. Safra kesesi, karaciğer, dalak, pankreasta da hematojen yayılım sonucu kandidaya bağlı abse görülebilir. Operasyon sonrası veya hastanede kazanılan peritonit olgularında *C.albicans* diğer kandida türlerine göre daha fazla görülmektedir (59-61).

İntravasküler kateter kullanım sıklığına bağlı olarak, kandida infeksiyonları artmaktadır. Damar endotelinde oluşan hasar ve kandidanın katetere yapışması patogeneizde önemli rol oynar. Komplikasyon olarak endokardit, trombus ve tromboflebit gelişebilir (62).

#### 2.4. Kandidemi Etkeni Olan Türlerin Epidemiyolojik Özellikleri

Kandida türleri; son iki dekatta klinik olarak önemli patojenler haline gelmiştir. Deri gastrointestinal sistem, orofarinks ve genital sistem florasında bulunan kandidalar, flora ekolojisindeki değişiklikler sonucu çoğalmakta ve kolonizasyonu artmış olan hastanın çeşitli risk faktörlerine maruz kalması ile hematogen yayılım gerçekleşmektedir. Kandida infeksiyonları çoğunlukla endojen floradan kaynaklanmakla beraber nadiren sağlık personeli aracılığı ile geçiş de gözlenmektedir (32,38,63-65).

Kandida türleri içinde en sık kandidemi etkeni *C.albicans* (%50-70) olmakla birlikte son yıllarda coğrafi özellikler, hastane merkezilerindeki farklı klinik uygulamalar ve hasta özelliklerine bağlı olarak non-albicans türlerde artış gözlenmektedir. Non-albicans türlerden en sık *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C. tropicalis* kandidemi etkeni olarak izole edilmektedir (63,66-69).

*C.glabrata* kandidemilerde % 8-37 oranında etken olmaktadır (70-73). Yaygın kateter kullanımı ve profilaktik azol uygulamasına bağlı olarak sıklığı artmaktadır (20,74). En sık hematolojik malignite, kemik iliği nakli ve solid tümörü olan hastalarda izole edilmektedir (75-77). Ek olarak yaşlı hasta grubunda daha fazla gözlenmektedir (78). Kandidemi dışında üriner sistem ve yara yeri infeksiyonlarına neden olmaktadır (79,80). Bu türe bağlı infeksiyonlarda mortalite yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (75,81).

*C.parapsilosis*; insan deri ve mukozasında yaygın olarak bulunabilmektedir. 1990 yılından önce non-albicans türler içinde kandidemi oranı % 6'dan daha az iken son yıllarda yaygın olarak izole edilmektedir (75,82). Glukoz içeren solüsyonlarda, protez ve kateter ucunda biyofilm yaparak kandidemi için kaynak oluşturmaktadır (83,84). Ayrıca sağlık personeli aracılığıyla hastane içinde yayılım göstererek endemik ve epidemik hastane infeksiyonlarına yol açabilmektedir (85). Pediatrik yaş grubunda daha sık izole edilmektedir (86). Patojenitesi ve mortalitesi diğer kandida türlerine göre daha düşüktür (86). *C.parapsilosis*'e bağlı kandideminin infeksiyon kontrol önlemlerinde yetersizlik olduğunu göstermesi açısından önemli olduğu kabul edilmektedir. El yıkama ve iyi infeksiyon kontrol önlemleri ile bu türe bağlı kandidemi sıklığı azaltılabilir (84).

*C.tropicalis* % 4-25 oranında izole edilmekte ve daha çok hematolojik malignite, kemik iliği nakli, nötropeni ve kemoterapi sonucu mukoziti olan hastalarda kandidemi etkeni olarak görülmektedir (78,87). Yetişkin hastalarda daha sık görülmektedir. Virülansı *C.albicans*'a benzemekte, nötropenik hasta grubunda diğer kandida türlerine göre daha çok

dissemine infeksiyona neden olmaktadır. Mortalitesi % 33-90 gibi yüksek oranda saptanmıştır (88).

*C.krusei*'ye bağlı kandidemiler hematolojik malignite ve kemik iliği transplantasyonu olan ve flukonazol profilaksisi alan hastalarda daha sık görülmektedir. Tüm kandidemi etkenleri içinde % 2-4 oranında izole edilmektedir (89). Çoğu kez gastrointestinal sistem kaynak olarak saptanmaktadır. Yetişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir. *Candida albicans*'a göre virülansı daha düşük olup, immün yetmezliği olan hastalarda ölümcül infeksiyona neden olabilmektedir (76).

*C.lusitaniae* nadiren kandidemi etkeni olup önemli özelliği amfoterisin B'ye doğal direnç göstermesidir. İmmün sistemi baskılı hastalarda infeksiyona neden olmaktadır (29,90). *C.guilliermondi* nadir kandidemi etkenlerinden biridir. Solid tümör ve hematolojik malignite durumunda etken olarak izole edilmektedir (91).

Yaklaşık % 10 hastada birden fazla kandida türünün aynı anda etken olduğu gösterilmiştir (92).

## **2.5. Kandidemi**

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

Kandidemi; en az bir kan kültüründe kandida üremesi olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv kandidiyazisin en sık karşılaşılan klinik formudur. İnvaziv kandidiyazisi olan hastaların %50-70'inde kandidemi görülmektedir (8,93). Hastane kaynaklı fungemilerin %80-85'i kandida türleri ile gelişmektedir (22,94). Kandida türlerine bağlı kan dolaşım sistemi infeksiyonlarının (KDSİ) %95'i *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* ile oluşmaktadır. Diğer türler *C.guilliermondii*, *C.famata*, *C.haemulonii*, *C.lipolytica*, *C.dublinsiensis*, *C.zeylanoides*, *C.stellatoidea*, *C.norvegensis* ise nadiren kandidemi etkeni olmaktadır (63,66,67). Son yıllarda otomatize kan kültür sistemleri sayesinde nadir olarak üreyen kandida türleri de izole edilebilir hale gelmiştir (78,95). Kandidanın kan kültüründe üremesinin kontaminasyon olarak değerlendirilmemesi, organ tutulumlarıyla giden invaziv kandidiyazise yol açması ve mortal seyretmesi nedeniyle her koşulda tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (7). Tedavi planlanırken hasta faktörleri ve ünite surveyans sonuçlarının göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Antifungal tedavi uygulanamayan ya da tedavide gecikilen hastalarda mortalite oranı tedavi edilenlere göre daha yüksek olmaktadır (96).

Hastane kökenli mantar infeksiyonlarının sıklığı son 20 yılda tüm dünyada her yaş grubunda artmaktadır ve bunların çoğu kandida türleri ile gelişmektedir. Hastanede gelişen KDSİ'nin ise % 8-10'u kandida türleri ile oluşmaktadır (63,97). Doksanlı yıllarda hastane kökenli KDSİ'nda kandida türleri koagülaz-negatif stafilokoklar, *S.aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sıklıkta görülmekte iken yeni çalışmalarda üçüncü sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (98,99).

Kandidemide etken dağılımı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Latin Amerika'da *C.albicans*'a bağlı kandidemi oranı % 44 iken, Avrupa ülkelerinde bu oran % 62 olarak saptanmıştır. Non-albicans türlere bağlı KDSİ'da, *C.glabrata* Amerika'da % 22 oranı ile ikinci en sık görülen etken iken, Avrupa'da % 8-9, Latin Amerika'da % 4-6 oranında izole edilmektedir. *C.tropicalis* Latin Amerika'da % 20 ile ikinci sıklıkta görülmekte iken, Kuzey Amerika'da % 7 oranında bildirilmektedir. *C.parapsilosis* Latin Amerika, Avrupa ve Asya-Pasifik ülkelerinde ikinci sıklıkta etken olarak tespit edilmiştir (78). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise kandidemi etkeni olarak *C.albicans* % 32-65 oranında izole edilmekte, ardından ikinci sıklıkta *C.parapsilosis* gelmektedir (100,101).

Yapılan çalışmalarda kandidemi insidansı Avrupa'da 1.7-5.5 / 10.000 hasta başvurusu ve Amerika'da 19-20 / 10.000 hasta başvurusu olarak saptanmıştır (78,102). Ülkemizde ise bu oran 5.6-22 / 10.000 hasta başvurusu arasında değişmektedir (67,103). Coğrafi özellikler, hastane hizmet uygulamaları ve hasta özellikleri bu oranlardaki farklılığı açıklamaktadır (78).

Kandideminin görülme sıklığı, hastanelerin farklı ünitelerinde hasta gruplarına göre değişmektedir. İnvaziv işlemlerin çok yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde, hastanenin diğer bölümlerine göre 10 kat daha fazla görülmektedir (13,63,104). Tüm kandidemi olgularının % 40-52'si yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, cerrahi yoğun bakım ünitesinde kalmanın kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir (105,106). Kandidemi oranı özellikle cerrahi yoğun bakım ünitelerinde 0.50-0.73/1000 hasta günü arasında değişmektedir (105). Ayrıca kemik iliği transplantasyonu yapılan hematoloji ve onkoloji servislerinde de kandidemi olguları sık görülmektedir.

Kandidemide; altta yatan hastalıklar, etkilenen organ ve sistemler, kandidanın türü ve direnç durumu prognozu belirleyen önemli faktörler olarak belirtilmektedir (105).

Kandidemi olgularında kaba mortalite % 36-63, atfedilen mortalite ise % 10-48 olarak saptanmıştır (107). Yoğun bakım hastalarında bu oran % 70'e kadar çıkmaktadır (105).

### 2.5.2. Risk Faktörleri

Son yıllarda nozokomiyal kandidaya bağlı KDSİ'nde gözlenen artışta rol oynayan birçok risk faktörü belirlenmiştir. Hastaya ait risk faktörleri arasında; yaş (prematüre veya 65 yaş üstü), APACHE II skoru > 20 olması, altta yatan hastalıklar (malignite, diabet, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, AIDS gibi), sitotoksik ve immünsüpresif ilaç kullanımı (solid organ ve kemik iliği transplantasyonu) yer almaktadır. Ayrıca hospitalize edilen hastalara uygulanan santral kateterler, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, endotrakeal tüp, total parenteral nütrisyon, cerrahi işlemler ve yanık kandidemi gelişimine neden olan önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada; hastanede yatış süresi, santral venöz kateter (SVK), total parenteral nütrisyon (TPN) ve kronik renal yetmezlik nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir başka çalışmada 1000 yoğun bakım hastasında 35.7 oranında kandidemi tespit edilmiş, bağımsız risk faktörleri olarak; kandida kolonizasyonu, TPN, abdominal cerrahi ve hemofiltrasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; kullanılan antibiyotik sayısı, TPN, SVK, abdominal cerrahi ve böbrek yetmezliğinin nozokomiyal kandidemi için en sık saptanan risk faktörleri olduğu gözlenmektedir. Çalışılan hasta grupları, antifungal tedavi ve profilaksi uygulamaları, kandidemide risk faktörlerini etkileyen özelliklerdir (108).

Kandida türleri sağlıklı kişilerin normal florasında %25-50 oranında bulunmaktadır. Hastanede yatan kişilerde ise bu oran % 50-70'e kadar yükselmektedir. Uzun süreli hastanede yatan hastalarda, yatıştan ortalama sekiz gün sonra cilt, orofarinks, üriner sistem ve gastrointestinal sistemde kolonize olan kandidalar immün direnci düşen, mukozal hasarı olan ve sık invaziv işleme maruz kalan hastalarda kandidemiye neden olmaktadır (105). Kolonizasyon kendiliğinden kandidemi kaynağı değildir ancak kandidemi için önemli bir risk faktörü olduğu ve % 3-25 oranında kandidemiye neden olduğu gösterilmiştir (96). Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı da cilt ve gastrointestinal sistemde kandida türlerinin kolonize olmasına neden olmaktadır (109). Bu durumu değerlendirmek için kolonizasyon indeksi (Kİ) kullanılmaktadır. Bu indeks; kandida üremesi olan anatomik bölge sayısı kültür alınan toplam anatomik bölge sayısına bölünerek

hesaplanmaktadır. KI'nin 0.5 ve daha yüksek olmasının infeksiyonu gelişecek hastayı daha doğru saptadığı ve negatif prediktif değerinin % 100, pozitif prediktif değerinin ise % 66 olduğu belirlenmiştir. Maliyet etkinliği düşük olan bu yöntemin kandidemi için risk taşıyan hastalarda kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmektedir (105,108). Gastrointestinal kolonizasyonun farklı kandida türlerinde kandidemi gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kolonize olan suşlar ile infeksiyona yol açan suşların önemli bir kısmının aynı olduğu gösterilmiştir (110,111).

Kandidaya karşı temel savunma hücrelerinden olan nötrofillerin immün süpresif tedavi ile baskılanması kandidemi için önemli bir risk faktörü olup, belirgin mortaliteye neden olmaktadır (105).

Ayrıca azol grubu ilaçların tedavi ve profilakside yaygın kullanımı non-albicans türlerden özellikle *C.krusei* ve *C.glabrata*'ya bağlı kandideminin artışına katkıda bulunmaktadır (96,112).

### **2.5.3. Klinik**

Kandidemisi olan hastalarda altta yatan kronik bir hastalık söz konusu olduğunda ağır bir klinik tablo gözlenmektedir. Klinik, hafif bir ateşten sepsise kadar farklılık göstermektedir. Şiddetli bakteriyel infeksiyondan ayırımı güçtür. Hematojen yayılım sonucu organ tutulumu (göz, böbrek, kalp kapağı, beyin, akciğer, karaciğer) görülebilir. Periferik organ tutulumu durumunda, fizik muayenede göz ve cilt bulguları saptanabilir. Göz muayenesinde korioretinit, endoftalmit görülürken, cilt muayenesinde eritamatöz püstüler lezyonlar tespit edilebilir. Yoğun bakım hastalarında % 9-15 oranında endoftalmit görülmektedir. Tüm bu muayene bulgularına ek olarak inflamatuvar (lökositoz, lökopeni, CRP ve prokalsitonin yüksekliği) ve hemodinamik parametrelerde(hipotansiyon, hipoksi, oligüri, pıhtılaşma bozuklukları) bozulma tabloya eşlik etmektedir (113).

### **2.5.4. Tanı**

Kandida türleri her türlü hasta örneğinden izole edilebilir. Her hangi bir klinik örnekte üremesi kontaminasyon, kolonizasyon veya aktif infeksiyonu gösterebilir. Ancak tek vasat olsa da kan kültüründe üreme anlamlı kabul edilmelidir (114). Kandidemili hastaların yaklaşık yarısında kan kültürü negatif olmaktadır. Yeni kan kültürü teknikleri ile pozitiflik oranı ancak %70'e yükselbilmiştir (96). *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve

*C.tropicalis* kan kültüründe ortalama üç gün içinde ürerken, *C.krusei* ve *C.glabrata* daha uzun sürede üremektedir (115). Bu nedenle klinisyenlerin erken tanısına olanak sağlayan yeni tanı testleri gündeme gelmiştir. Bu testler kültür identifikasyon testleri, serolojik testler ve moleküler belirteçlerdir. Yapılan çalışmalarda CHROM agar'ın flukonazole duyarlı kandida türlerinin tanısında ön tarama testi olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Konvansiyonel yöntemlere göre daha ucuz, kolay ve zaman kazandırıcı olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda bu besiyerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. Kandidemi tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmayışı araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Serolojik testlerde fungal hücre duvar antijenleri kullanılmaktadır. Ayrıca bu testler tedavinin takibinde yardımcı olmaktadır. Üzerinde çalışılan antijenler mannan, 1-3-beta-D glukon ve sitoplazmik antijenler (enolaz, hsp60)dir (116). Mannan antijeni özgün bir antijen olmasına karşın serum yarı ömrünün kısa olması ve antikora hızlı bağlanması nedeniyle tanı açısından uygun bir antijen olmamıştır. Sağlıklı bireylerde kandidaya karşı gelişen antikorlar mannanı hızla uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle immünitesi normal olan kişilerde tanı değeri sınırlıdır. Ancak immünsüprese kişilerde yeterli antikor yanıtı olmadığından mannan antijeninin aranması tanıda katkı sağlayabilmektedir. Kandidanın sitoplazmik antijeni enolaz, invaziv kandida infeksiyonlarında serumda tespit edilebilmekle birlikte duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıda istenilen düzeyde yararlı olamamıştır (117). Beta-D glukon antijeni kandida dışında birçok mantarın duvarında bulunmaktadır. İnvaziv kandida infeksiyonlarının erken tanısında kullanılabilmesi belirtilmektedir. Beta-D glukon testi klinik bulgular çıkmadan yaklaşık dört gün önce pozitifleşmekte, böylece erken tanıda avantaj sağlamaktadır. Ancak diğer maya ve küf mantarlarının hücre duvarında bulunması dezavantajı olarak değerlendirilmektedir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorları tespit eden testlerin yalancı pozitif ve negatif değerleri yüksek olduğundan tanısız değerleri düşüktür (118).

Kandida türlerine özgü metabolit olan D-arabinotol de, invaziv kandida infeksiyonlarının tanısında kullanılmıştır. Ancak *C.krusei* ve *C.glabrata* türleri arabinotol üretememektedir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde düzeyi artacağından serum D-arabinotol / kreatinin oranının değerlendirilmesi önerilmektedir. Tekrarlayan testlerde duyarlılığının % 83, özgüllüğünün % 91 olduğu bulunmuştur. İnvaziv kandidiyazis tanısında altın standart histopatolojik incelemedir. Moleküler yöntemler için tam bir standardizasyon oluşmamıştır (117).

Kandida türlerinde antifungal duyarlılık mikrodilüsyon ve disk düffüzyon yöntemleri ile belirlenmektedir. Özellikle tedaviye klinik ve laboratuvar yanıtı olmayan olgularda veya antifungal tedavi sırasında yeni bir kandida infeksiyonu geliştiğinde bu testlerin yapılması önerilmektedir.

### 2.5.5. Tedavi

Kan kültüründe kandida türleri izole edildiğinde tedavi hemen başlanmalıdır. Klinik olarak kandidemi düşünülen hastalarda ise kan kültürü sonucu beklemeden tedavi planlanmalıdır. Antifungal tedavi seçimi hastanın klinik durumuna ve izole edilen kandida türüne bağlıdır. Genellikle kan kültüründe üreyen *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis* amfoterisin B ve flukonazole duyarlıdır. Ancak *C.glabrata*'nın çoğu izolatında flukonazol duyarlılığı azalmıştır. *C.krusei* flukanazol, *C.lusitaniae* amfoterisin B ve bazı *C.glabrata* ve *C.krusei* izolatları da amfoterisin B'ye dirençlidir. Bu nedenle klasik amfoterisin B tedavide kullanılacaksa, *C.krusei* ve *C.glabrata* enfeksiyonlarında 1mg/kg/gün dozunda tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Kandidemi tedavisinde flukonazol, amfoterisin B, kaspofungin ya da flukonazol + amfoterisin B kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Bu ilaçlar arasındaki seçimin, hastanın klinik durumu, enfekte izolatın antifungal duyarlılığı, ilaç toksisitesi, ilaç atılımını etkileyecek organ fonksiyon bozukluğu ve hastanın antifungal ajan ile önceki karşılaşmasına dayanarak yapılması önerilmektedir. Yakın zamanlarda azol tedavisi almayan, klinik durumu stabil olan hastalar için flukonazol ( $\geq 6$  mg/kg/gün) uygun seçenek olarak belirtilmektedir. Spesifik olmayan bir izolatla enfekte, klinik durumu stabil olmayan hastada geniş spektrumundan dolayı amfoterisin B deoksikolatı (0,7 mg/kg/gün) tercih edilebilir. Tedavide amfoterisin B'nin lipid formülasyonları seçilecekse en az 3mg/kg/gün dozunda verilmesi gerekmektedir. Yüksek klinik etki, kandida türlerine karşı geniş spektrumlu aktivite ve düşük yan etki nedeniyle erişkinde başlangıç tedavisi için kaspofungin de uygun seçenek olarak önerilmektedir. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği alıcılarında gelişen kandidemilerde bu ilaçların monoterapisi ile tedaviye yanıtızsızlık oranı % 60-80'lere ulaşabildiğinden, geleneksel tedavilerin yanı sıra kombinasyon tedavileri de gündeme gelmiştir. Son yıllarda yeni antifungallerin de geliştirilmesi ile birlikte antifungal ilaçların çeşitli kombinasyonları özellikle tedaviye yanıtızsız olgularda denenmektedir. Kombinasyon tedavisinde amaç, etki mekanizmaları birbirini tamamlayan ilaçları birarada kullanarak sinerjik etki elde etmek, antifungal etki



spektrumunu genişletmek, direnç gelişimini önlemek ve ilaç toksisitesini azaltmaktır. Bu amaçla amfoterisin B ve azol grubu ilaç kombinasyonu uygulanmaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2004 yılında yayımlanan kandidiyaz tedavi rehberinde nütropenik olmayan kandidemili hastalar için flukonazol, amfoterisin B veya kaspofungin monoterapisine alternatif olarak, ilk dört-yedi gün amfoterisin B (0,7mg/kg/gün) + flukonazol (800 mg/gün), sonrası için flukonazol (800 mg/gün) önerilmektedir.

Tüm kandidemi olgularında tedavi süresinin son negatif kan kültüründen sonra 14 gün olarak belirlenmesi önerilmektedir. Kandidemi geliştiği zaman nütropenik olan hastada, hastanın nütropeniden çıkmasını hızlandıracak rekombinant sitokin (granülosit koloni stimule edici faktör ya da granülosit-monosit koloni stimule edici faktör) tedavisi düşünülmelidir. Antifungal tedavi devam ederken araya giren bir kandidemi (breakthrough) ile karşılaşmanın, enfekte intravasküler alet varlığı, belirgin immünsupresyon ya da mikrobiyolojik direnç olasılığını düşündürmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu durumda farklı bir gruptan antifungal ile tedaviye başlanmalıdır. İzolat hızla tür düzeyinde tanımlanmalı ve duyarlılık testi dikkate alınmalıdır. İnfekte intravasküler kateter çıkartılmalı ve immünsupresyon düzeltilmelidir. Kandida endoftalmiti olasılığını dışlamak için kandidemili tüm hastalar, en az bir kez oftalmolojik incelemeden geçirilmelidir (119).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta Grubu

Bu çalışma Ocak 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi dahili ( dahiliye, nöroloji ve kardiyoloji) ve cerrahi yoğun bakım (genel cerrahi, beyin cerrahi, kalp damar cerrahisi, transplantasyon ve yanık) ünitelerinde yatan hastalarda yapıldı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi 280 yataklı, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir eğitim ve araştırma hastanesidir. Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre kalan, enfeksiyona ait semptom ve bulguları olan ve en az bir kan kültüründe kandida türlerinden biri üreyen hastalar alındı. Hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

#### 3.2. Hasta Formu

Her hasta için demografik bilgiler, altta yatan hastalıklar, uygulanan girişimler ve aldıkları tedavileri içeren bir form oluşturuldu. Formda aşağıdaki veriler yer aldı:

- Yaş, cinsiyet, hastanede yattığı yoğun bakım ünitesi, hastaneye kabul edildiği ve taburcu olduğu tarih, kandidemi öncesi yatış süreleri
- Santral venöz kateter, üriner kateter, entübasyon varlığı ve total parenteral nutrisyon kullanımı
- Altta yatan hastalıklar (akut / kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, hematolojik malignite, solid tümör, yanık, solid organ transplantasyonu)
- Son bir ay içinde immünsüpresif tedavi
- Son bir ay içinde nötropeni varlığı
- Yatış sırasındaki APACHE II skoru
- Son bir ay içinde kullanmış olduğu antibiyotikler
- Etken olan kandida türü
- Kandidemi öncesi flukonazol kullanımı
- Tedaviye yanıt süresi
- Kandidemi sırasında hastaların metabolik sonuçları
- Son bir ay içinde uygulanan cerrahi işlemler
- Hastalık sonucu ölüm oranı ve ölüm nedenleri
- Kandidemi sonrası ilk 7 gün veya 8. günden sonra ölen hasta sayısı

### 3.3. Tanımlar ve Veri Toplama

En az bir kan kültüründe kandida üremesi kandidemi olarak değerlendirildi. Nötropeni, tam kan sayımında  $\leq 500 /\text{mm}^3$  lökosit olarak tanımlandı. Hastalara son bir ay içinde uygulanan kortikosteroid tedavisi, kanser kemoterapisi ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda antirejeksiyon (siklosporin, takrolimus vb) tedavisi immünsüpresif tedavi olarak kabul edildi. Hastaların son bir ay içindeki antibiyotik kullanımları kayıt edildi. Kandidemi sırasında hastaların metabolik değişiklikleri (hipo-hiperglisemi, hipo-hipernatremi, hipo-hiperkalemi) laboratuvar kayıtlarından edinildi. Antifungal tedaviye yanıt; ateş yüksekliğinin düşmesi, infeksiyon parametrelerinde gerileme ve kan kültüründe kandida türlerinin ürememesi olarak kabul edildi. Son bir ay içinde en az on gün profilaktik veya ampirik flukonazol kullanımı kandidemi öncesi antifungal tedavi olarak tanımlandı. Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların operasyon türü ameliyathane kayıt formlarından alındı. Ölen hastaların ölüm nedenleri (enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler) hasta ölüm rapor sonucuna göre değerlendirildi. Kandidemi sonrası ilk 7 gün içinde gelişen ölüm erken, 8 gün ve sonrasında gelişen ölüm ise geç mortalite olarak tanımlandı. Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) skoru, olguların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günlük değerlendirmeye göre belirlendi. APACHE II skoru akut fizyoloji skoru, yaş skoru ve kronik hastalık skoru sonuçlarının toplamından elde edildi. Akut fizyoloji skoru ise ateş, ortalama arteriyel basınç, nabız, alveolo arteriyel oksijen gradyenti (eğer  $\text{FIO}_2 > \%50$  ise) ya da parsiyel oksijen basıncı (eğer  $\text{FIO}_2 < \%50$  ise), arteriyel pH, Na, K, kreatinin, hematokrit, kan lökosit düzeyi, Glasgow Koma Skoru (GKS) değerleri puanlanarak elde edildi.

### 3.4. Mikrobiyolojik Analiz

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü örnekleri BACTEC 9240 (Becton- Dickinson®, USA) otomatize kan kültür sisteminde beş gün süreyle inkübe edildi. Bu süre içinde üreme sinyali veren örnekler kanlı agara pasaja alınarak, 24-48 saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kanlı agarda koloni morfolojisi mayaya benzer olan örneklerden gram boyama yapıldı. Maya hücresi görülen örnekler plazmaya pasajlanarak germ tüp yapımını değerlendirmek üzere iki saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. Bu süre sonunda örnekler mikroskopta incelendi ve germ tüp yapanlar *C.albicans* olarak tiplendirildi. Germ tüp testi negatif olanlar API 20AUX

(BioMerieux,<sup>®</sup> Fransa) ticari kiti ile ileri değerlendirmeye alındı. Bu kit ile 19 asimilasyon testi yapılmakta ve test dehidrate substratlar içeren 20 kplden oluşmaktadı. Kit; D-glukoz, gliserol, kalsiyum 2-ketoglukonat, L-arabinoz, D-ksiloz, adonitol, ksilitol, D-galaktoz, inozitol, metil- $\alpha$ D-glukopiranozid, N-asetil-glukozamin, D-seliyobiyoz, D-laktoz, D-maltoz, D-sakkaroz, D-trehaloz, D-melezitoz, D-raffinoz aktif maddelerini içermektedir. Kpller yarı katı minimal bir madde ile inoküle edilmekte ve mayalar karbon kaynağı olarak o kplde yer alan substratı kullanma kapasitesine sahip olduklarında üreyebilmektedir. Reaksiyonlar, kontroldeki çoğalma ile karşılaştırılarak okunmakta ve analitik profil indeksi kullanılarak tanımlama yapılmaktadır. Ekim için iki milimetrelilik API sıvı solüsyonu içine maya kolonisi inoküle edilerek 2 McFarland'a eşdeğer süspansiyon hazırlandı ve API C medium amplne bu solüsyondan 100  $\mu$ l aktarıldı. Ardından bu mediumdan elde edilen süspansiyon kpllere uygun biçimde inoküle edildi. Kit kapakğı petekleri nemli ortam oluşturmak için distile su ile yıkandıktan sonra kit üzerine kapatılarak 48-72 saat oda ısısında inkübe edildi. Sıfır kplnegatif kontrol olarak kullanıldı. Kontrolde daha koyu rengi olan kit pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. Sayısal profil hesaplandıktan sonra analitik profil indeksi ile kandida tanımlaması yapıldı.

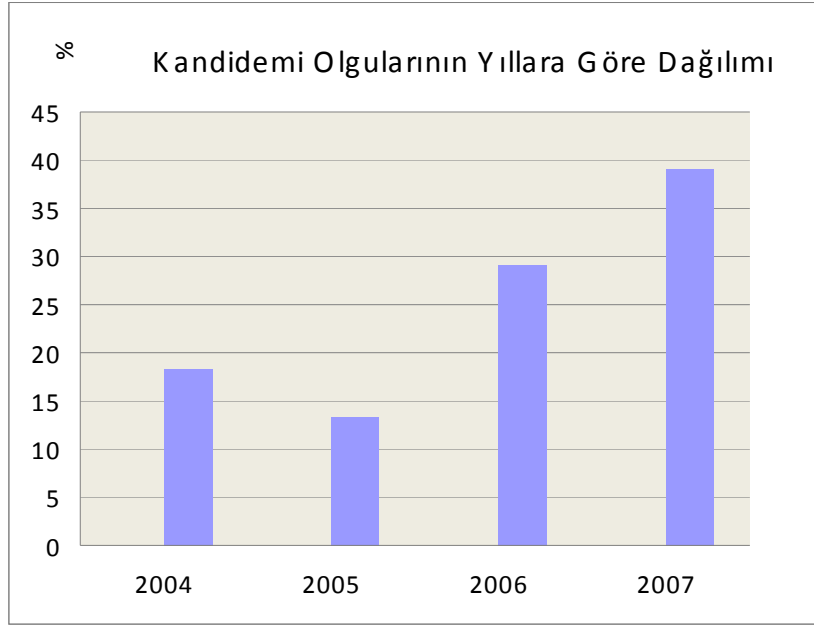
### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows versiyon 15,0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait sayısal verilerin ortalaması, standart hata değerleri hesaplandı. Sayısal değerlerin normal dağılıma uyumu ve homojenite test sonuçlarına göre normal dağılıma uyan veriler, iki bağımsız grup ortalamasındaki farkın önemlilik testi (Student T test) ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise nonparametrik Pearson chi-kare testi ile analiz edildi. Tüm testlerde gruplar arası farkın istatistiksel anlamlılık sınırı  $p=0.05$  olarak alındı ve  $p$  değeri  $<0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

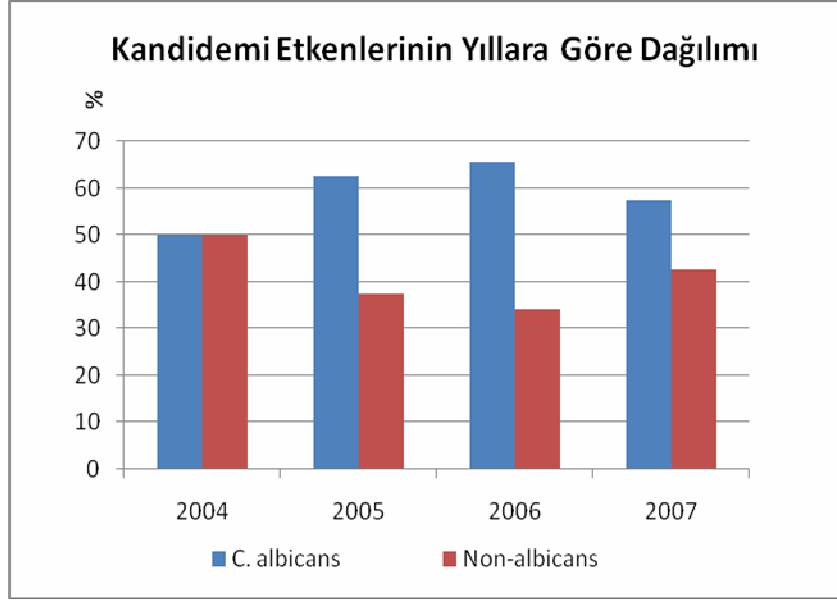
Ocak 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında hastanemiz dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan ve en az bir kan kültüründe kandida üremesi olan 120 yetişkin hasta çalışmaya alındı. Bu olguların 70'inde (%58.3) *C.albicans*, 50'sinde (%41.7) non-albicans kandida türleri etken olarak izole edildi.

Çalışmamızda kandidemi olgularının yıllara göre; 2004 yılında 22 (%18.3), 2005 yılında 16 (%13.3), 2006 yılında 35 (%29.1) ve 2007 yılında 47 (%39.1) olgu şeklinde dağıldığı belirlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kandidemi olgularının yıllara göre dağılımı

Kandidemi etkeni olan izolatların yıllara göre dağılımı irdelendiğinde *C.albicans*/non-albicans yüzdesinin 2004 yılında %50 (11) / %50 (11), 2005 yılında %62.5 (10) / %37.5 (6), 2006 yılında %65.7 (23) / %34.3 (12), 2007 yılında %57.4 (26) / %42.6 (21) olduğu saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kandidemi etkenlerinin yıllara göre dağılımı

Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak en sık *C.albicans* %58.3 (70) izole edildi. Non-albicans türler içinde en çok *C.tropicalis* %12.5 (15) izole edilirken, ikinci sıklıkta *C.glabrata* %7.5 (9) görüldü. Tür düzeyinde isimlendirme yapılamayan kandidaların oranı %7.5 (9) olarak belirlendi. *C.famata* 2007 yılında tanımlanan türler içinde üçüncü sırada (%12.8) yer aldı.

Tablo 4.1. Kandidemi etkeni olan türlerin yıllara göre dağılımı

Kandidemi Etkeni	2004		2005		2006		2007		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C.albicans</i>	11	50	10	62.5	23	65.7	26	55.3	70	58.3
<i>C.tropicalis</i>	3	13.6	4	25	3	8.6	5	10.6	15	12.5
<i>C.glabrata</i>	2	9.1	1	6.3	2	5.7	4	8.5	9	7.5
<i>C.famata</i>	1	4.5	0	0	1	2.9	6	12.8	8	6.7
<i>C.parapsilosis</i>	0	0	0	0	1	2.9	3	6.4	4	3.3
<i>C.guilliermondi</i>	1	4.5	0	0	1	2.9	0	0	2	1.7
<i>C.lusitaniae</i>	1	4.5	0	0	0	0	0	0	1	0.8
<i>C.kefyr</i>	0	0	0	0	1	2.9	0	0	1	0.8
<i>C.hominicola</i>	0	0	0	0	0	0	1	2.1	1	0.8
<i>Candida.spp</i>	3	13.6	1	6.3	3	8.6	2	4.3	9	7.5
Toplam	22	100	16	100	35	100	47	100	120	100

Çalışmaya alınan hastaların 63'ü (%52.5) erkek, 57'si (%47.5) kadın idi. Erkek hastaların %54'ünde *C.albicans* kandidemi etkeni iken, kadın hastalarda bu oran %63.2 idi. Her iki cinsiyet arasında *C.albicans* ve albicans dışı kandida türlerine bağlı kandidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.308$ )

**Tablo 4.2.** Kandidemi etkeni olan türlerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Kadın	36	63.2	21	36.8	57	47.5	0.308
Erkek	34	54.0	29	46.0	63	52.5	

Hastaların yaş ortalaması *C.albicans* ile kandidemi gelişen olgularda  $61.33 \pm 2.2$  yıl, non-albicans kandida türleri ile kandidemisi olanlarda  $57.34 \pm 2.4$  yıl olarak belirlendi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı. ( $p= 0.242$ )

**Tablo 4.3.** Kandidemi olgularının yaş ortalaması

Kandidemi türü	Yaş ortalaması (yıl)	<i>p</i>
<i>C. albicans</i>	$61.33 \pm 2.2$	0.242
Non-albicans	$57.34 \pm 2.4$	

Hastaların kandidemi öncesi yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri karşılaştırıldığında; bu sürenin *C.albicans*'a bağlı kandidemisi olan hastalarda  $21.90 \pm 2.3$  gün, non-albicans türlerle bağlı kandidemisi olan hastalarda ise  $32.50 \pm 3.6$  gün olduğu belirlendi. Non-albicans türler ile kandidemisi olan hastalarda kandidemi öncesi yatış süresi daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.012$ ).

**Tablo 4.4.** Kandidemi öncesi yoğun bakımda yatış süresi

Kandidemi türü	Kandidemi öncesi YB* yatış süresi (gün)	<i>p</i>
<i>C. albicans</i>	$21.90 \pm 2.3$	0.012
Non-albicans	$32.50 \pm 3.6$	

\* Yoğun Bakım

Hastaların APACHE II skoru *C.albicans* ve non-albicans kandida grubunda sırasıyla  $23,63 \pm 3,45$  ve  $23,96 \pm 4,52$  olarak saptandı. APACHE II skoru bakımından her iki hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.650$ ).

**Tablo 4.5.** Hastaların APACHE II skor puanlaması

Kandidemi türü	APACHE II skoru	<i>p</i>
<i>C. albicans</i>	$23.63 \pm 3.45$	0.650
Non-albicans	$23.96 \pm 4.52$	

Çalışmaya alınan hastaların kandidemi sırasındaki hipo-hiperglisemi, hipo-hiperpotasemi ve hipo-hipernatremi gibi metabolik durumları incelendi. Hastalarda en sık (%43.3) hiperglisemi olduğu görüldü. Ancak hasta grupları arasında metabolik durumları açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.6.** Kandidemi sırasında hastaların metabolik durumlarının değerlendirilmesi

Metabolik durum	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Hipoglisemi	9	45.0	11	55.0	20	16.7	0.185
Hiperglisemi	30	57.7	22	42.3	52	43.3	0.901
Hipokalemi	26	59.1	18	40.9	44	36.7	0.898
Hiponatremi	24	48.0	26	52.0	50	41.7	0.052
Hiperkalemi	1	33.3	2	66.7	3	2.5	0.374
Hipernatremi	3	75.0	1	25.0	4	3.3	0.492

Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde kandidemi etkenlerinin dağılımına bakıldığında, *C. albicans*'ın dahili yoğun bakımda %60, cerrahi yoğun bakımda %56 ile benzer oranda etken olduğu belirlendi ( $p = 0.661$ ).

**Tablo 4.7.** Yoğun bakım ünitelerine göre kandidemi etkenlerinin dağılımı

Yoğun bakım ünitesi	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Dahili	42	60.0	28	40.0	70	58.3	0.661
Cerrahi	28	56.0	22	44.0	50	41.7	



Çalışmaya alınan hastalara son bir ay içinde uygulanan tedavi yaklaşımları (santral venöz kateter, total parenteral nütrisyon, entübasyon, üriner kateterizasyon) ve kandidemi ilişkisi incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.8.** Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ile kandidemi etkeni olan türlerin ilişkisi

Terapötik işlemler	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
SVK*	58	56.3	45	43.7	103	85.7	0.269
TPN**	43	58.1	31	41.9	74	61.7	0.949
Entübasyon	37	62.7	22	37.3	59	49.2	0.339
Üriner kateter	55	58.5	39	41.5	94	78.3	0.940

\* Santral venöz kateter , \*\* Total parenteral nütrisyon

*C.albicans* ve non-albicans kandidemi gelişen hastalar altta yatan hastalıkları açısından karşılaştırıldığında solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda albicans dışı kandideminin anlamlı olarak daha fazla görüldüğü belirlendi ( $p = 0.028$ ).

**Tablo 4.9.** Altta yatan hastalıkların *C.albicans* ve non-albicans kandidemi ile ilişkisi

Hastalık	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
ABY/KBY*	53	63.9	30	36.1	83	69.2	0.066
DM**	17	51.5	16	48.5	33	27.5	0.351
Kr.Kc***	10	45.5	12	54.5	22	18.3	0.175
KOAH****	15	65.2	8	34.8	23	19.2	0.456
KKY*****	17	56.7	13	43.3	30	25.0	0.831
HM*****	3	42.9	4	57.1	7	5.8	0.449
Solid tümör	14	56.0	11	44.0	25	20.8	0.822
Nötropeni	3	50.0	3	50.0	6	5.0	0.693
SOT*****	3	27.3	8	72.7	11	9.2	0.028
Yanık	5	55.6	4	44.4	9	7.5	0.860

( \* Akut böbrek yetmezliği / kronik böbrek yetmezliği, \*\* Diabetes mellitus, \*\*\* Kronik karaciğer hastalığı, \*\*\*\* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, \*\*\*\*\* Konjestif kalp yetmezliği, \*\*\*\*\* Hematolojik malignite, \*\*\*\*\* Solid organ transplantasyonu )

Hastaların 76'sına (%63.3) cerrahi işlem yapıldı. Bu hastaların % 56.5'ine abdominal cerrahi, %43.5'ine abdomen dışı cerrahi uygulandı. Abdominal cerrahi yapılan hastaların %53.5'inde, abdomen dışı cerrahi yapılan hastaların ise % 66.7 *C.albicans* ile kandidemi görüldü. Uygulanan cerrahi işlemler açısından hasta grupları arasında fark bulunmadı ( $p = 0.247$ ).

**Tablo 4.10.** Uygulanan cerrahi işlemlerin kandidemi ile ilişkisi

Cerrahi işlem	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Abdominal cerrahi	23	53.5	20	46.5	43	56.5	0.247
Abdomen dışı cerrahi	22	66.7	11	33.3	33	43.5	

Kandidemi gelişen hastalardan 34'ünün (%28.3) kandidemi öncesi son bir ay içinde immün süpresif tedavi aldığı belirlendi. Bu hastalardan %52.9'unda *C.albicans*, %47.1'inde albicans dışı kandida türleri ile kandidemi gelişti. Her iki grup arasında immün süpresif tedavi ile kandidemi etkeni olan tür açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.451$ ).

Çalışmaya alınan hastalarda kandidemi öncesi son bir ay içinde antibiyotik kullanımı irdelendiğinde tüm antibiyotik grupları ile kandidemi etkenleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.11.** Antibiyotik kullanımı ile kandidemi ilişkisi

Antibiyotik	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Karbapenem	43	59.7	29	40.3	72	60.0	0.705
Piperasilin-tazobaktam	28	58.3	20	41.7	48	40.0	1.000
Sefalosporin	33	63.5	19	36.5	52	43.3	0.319
Kinolon	12	48,0	13	52,0	25	20.8	0.239
Glikopeptid	55	56.7	42	43.3	97	80,0	0.456
Aminoglikozid	7	46.7	8	53.3	15	12.5	0.327

Çalışmaya alınan hastaların kandidemi öncesi flukonazol kullanımı değerlendirildiğinde 27'sinin (%22.5) en az 10 günlük flukonazol tedavisi aldığı, bu hastalardan % 37'sinde *C.albicans*, % 63'ünde ise non-albicans kandida türleri ile kandidemi geliştiği saptandı. Kandidemi öncesinde flukonazol kullanan hastalarda non-albicans türlere bağlı kandidemi oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.011$ ).

Çalışmaya alınan hastalardan 64'ü (%53.3) öldü. Bu ölen hastaların %53.1'inde (34) *C.albicans*, %46.9'unda (30) ise albicans dışı kandida türlerine bağlı gelişen kandidemi vardı. Ölen hastalar arasında kandidemi etkeni açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.216$ ). Ölen hastaların 35'nin (%55.6) kandidemiye bağlı sepsis, 29'unun (%44.4) kandidemi dışı nedenlerle (dolaşım ve solunum aresti, kronik karaciğer yetmezliği gibi) öldüğü belirlendi. Bu veriler ışığında kandidemiye atfedilen mortalite %55.6 olarak bulundu. Kandidemiye bağlı sepsisten ölen hastaların %45.7'sinde *C.albicans*, %54.3'ünde albicans dışı kandida türleri etken idi. Kandidemiye bağlı ölüm gelişen hastalar arasında kandidemi etkeni olan tür açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.142$ ).

**Tablo 4.12.** Kandidemi nedeni ile ölen hastaların etken olan türlere göre dağılımı

Ölen Hasta	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
	16	45.7	19	54.3	35	55.6	

Çalışmaya alınan hastalardan ölenlerin 37'sinin (%57.8) erken, 27'sinin ise (%42.2) geç dönemde öldüğü saptandı. Erken dönemde ölenlerin %51.4'ü, geç dönemde ölenlerin ise %55.5'i *C.albicans*'a bağlı kandidemi nedeni ile öldü. Erken ve geç dönemde ölenler arasında etken olan kandida türü açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.524$ ).

**Tablo 4.13.** Kandidemi sonrası erken ve geç dönemde ölen hastaların kandidemi türü ile ilişkisi

Ölüm Dönemi	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Erken	19	51.4	18	48.6	37	57.8	0.524
Geç	15	55.5	12	45.5	27	42.2	

Yaşayan 56 hastanın antifungal tedaviye yanıtı (ateş düşmesi, infeksiyon parametrelerinde gerileme ve kan kültüründe üreme olmaması) değerlendirildi. Her iki grup için antifungal tedaviye yanıtın büyük kısmının (%35,7) tedavinin 11-15. günlerinde olduğu belirlendi. Tedaviye yanıt süresi açısından kandida türleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın, *C.albicans* olgularının %70.6'sının ve non-albicans türlere bağlı kandidemi olgularının %29.4'ünün tedavinin ilk 6-10. günlerinde yanıt verdikleri görüldü ( $p = 0.411$ ).

**Tablo 4.14.** Kandidemi sonrası tedaviye yanıt süresi

Tedaviye yanıt süresi (gün)	<i>C.albicans</i>		Non-albicans		Toplam		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
0-5	2	66.7	1	33.3	3	5.4	0.411
6-10	12	70.6	5	29.4	17	30.4	
11-15	10	50	10	50	20	35.7	
>15	12	75	4	25	16	28.6	

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan modern tıp uygulamaları ile birçok hastalığın tedavisinde başarı sağlanmıştır. Ancak bu durum hastanede kalış süresinin uzamasına, invaziv işlem sıklığının artmasına ve konak savunma mekanizmasını baskılayan tedavilerin daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde yatan bu hastalar tüm bu nedenlere bağlı olarak infeksiyon etkenlerine daha duyarlı hale gelmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda son yıllarda fungal etkenlere bağlı infeksiyon sıklığı da artmıştır (22,110). Fungal infeksiyonlar içinde kandidaya bağlı KDSİ'nu, kandidemi tanı ve tedavi güçlüğü, yüksek mortalite oranı ve ciddi ekonomik yükü nedeni ile önemlidir (120).

Nozokomiyal mantar infeksiyonlarının sıklığı özellikle son yirmi yıl içinde artış göstermiştir. Hastanelere göre farklı sonuçlar alınmakla birlikte, kandida türlerinin hastane kaynaklı KDSİ'larının %3-15'inden sorumlu olduğu ve etken olarak dördüncü sıklıkta izole edildiği bildirilmektedir (121,122). NNİS verilerine göre kandida türlerine bağlı hastane kökenli KDSİ oranı 1980'de % 5.4 iken, 1990'da % 9.9 olarak saptanmıştır (123). İzlanda'da yapılan bir çalışmada 1980-1999 yılları arasında kandidemi insidansının 3.5 kat artış gösterdiği, Tayvan'dan yapılan bir başka çalışmada ise kandidemi oranının yirmi yıllık süreçte 36 kat arttığı saptanmıştır (124,125). Benzer şekilde hastanemiz infeksiyon kontrol komitesinin çalışma tarihlerimizi kapsayan (2004-2007) verilerine göre, KDSİ'da kandida türleri yıllara göre sırasıyla % 4.8, % 4.5, % 7.8, % 10.2 oranında, dördüncü sıklıkta izole edilmiştir. Kandidemi olgu sayısı 1998-2003 yıllarında 80 iken, 2004-2007 yıllarında bu sayı 120'ye yükselmiştir.

Kandida türlerine bağlı KDSİ'larının çoğu *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* tarafından oluşturulmaktadır (126). Endojen kaynaklı olması nedeniyle hastane kökenli kandidemilerde ilk sırayı *C.albicans* almakta ve kandidemi olgularının % 50-70'inde etken olarak izole edilmektedir (63,66,67,127). Ancak kandidemi etkeni olan kandida türleri çalışmalara göre büyük farklılık göstermektedir. Chen ve arkadaşlarının 256 kandidemi olgusunu inceledikleri çalışmada *C.albicans* % 50,8 ile ilk sırada izole edilmiş, onu *C.tropicalis* (%17,6) ve *C.parapsilosis* (%11,7) izlemiştir (128). Pfaller ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli SENTRY çalışmasında Amerika Birleşik Devleti (ABD), Kanada, Güney Amerika ve Avrupa'da *C.albicans* ilk sırada izole edilen tür olarak tespit edilmiştir. ABD'de *C.glabrata*, diğer ülkelerde ise *C.parapsilosis* en sık izole edilen ikinci tür olarak belirlenmiştir (121). Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise

en sık *C.albicans*, ikinci sırada *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis*'in izole edildiği bildirilmiştir (100,103,129). Bir çok çalışmada yoğun bakım ünitesinde gelişen kandidemilerde de *C.albicans* en sık izole edilen tür olarak bildirilmektedir (112,130). Non-albicans türler, yirmi yıl öncesinde % 20'den az olguda saptanırken, son yıllarda bu türlere bağlı gelişen kandidemilerde belirgin artış görülmektedir (131). Bu oranın, merkezlerin tedavi uygulamalarına ve hasta popülasyonuna göre değiştiği ve bazı bölgelerde % 50'nin üzerine çıktığı gözlenmektedir (132). Hastanemiz infeksiyon kontrol komitesinin verilerine göre *C.albicans*'ın kandidemilerdeki oranı 1998 yılında % 73.3, 2003 yılında % 62.4 ve 2007 yılında % 58.3 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın yapıldığı yıllar içinde *C.albicans*'a bağlı kandidemi oranında azalma görülmesine karşın, halen en sık izole edilen etken oluşu dikkat çekicidir. Çalışmamızda toplam izalasyon oranları *C.albicans* için % 58.3 ve non-albicans türler için % 41.7 dir. Non-albicans türler içinde *C.tropicalis* % 12.5 ile en sık izole edilen tür iken, ikinci sırada *C.glabrata* (%7.5) gelmektedir. Çalışmamızda % 7.5 oranında kandidemi etkenleri tür düzeyinde tanımlanamamıştır. Çalışmamızda belirlenen dağılım Türkiye verileri ile benzerlik göstermektedir.

Farklı çalışmalarda kandidemi insidansı YBÜ'de % 23-81 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (133,134). Türkiye'den yapılan Kuzucu ve arkadaşlarının çalışmasında YBÜ'de kandidemi oranı % 69 olarak bildirilmiştir (135). Kandidemi olguları yoğun bakımlarda diğer servislere göre 10 kat daha fazla görülmekte ve bu ünitelerde kandida türleri KDSİ etkeni olarak üçüncü sıklıkta izole edilmektedir (96,136). Benzer şekilde çalışmamızda nozokomiyal kandidemi olgularının % 74'ünü YBÜ'de yatan hastalar oluşturmakta idi. Yoğun bakım ünitelerinde kandidemi etkeni olan türlerin dağılımının değerlendirildiği çalışmalarda *C.albicans*'ın ilk sırada yer aldığı belirlenmiştir (137,138). Çalışmamızda da kandidemi etkeni dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde sırasıyla % 60 ve % 56 oranında *C.albicans* idi ve dahili veya cerrahi yoğun bakım ünitesinde yatmanın kandidemi etkeni olan tür açısından fark oluşturmadığı saptandı.

Kandidemi için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatış, böbrek yetmezliği, diyabet, yüksek APACHE skoru, antibiyotik kullanımı, SVK, TPN, cerrahi işlemler, hematolojik malignite, nötropeni, solid tümör, kemik iliği transplantasyonu ve kandida kolonizasyonu bu risk faktörlerinden bazılarıdır (8,111,139). Ayrıca kandidemi etkeni olan non-albicans türlerde saptanan artışın nedeni olarak azol grubu antifungal ilaçların (flukonazol) profilaktik ve ampirik kullanımı, hematolojik malignite, nötropeni, solid tümör, kemik iliği transplantasyonu ve gastrointestinal sistemin

kandidemi öncesi kolonizasyonu gösterilmektedir (140). Non-albicans türler ile oluşan kandidemi klinik açıdan özel önem taşımaktadır. Bu türler bağışıklık sistemi normal veya baskılanmış olan hastalarda daha virülan ve dirençli olmaları nedeniyle mortalitede belirgin artışa, yüksek maliyet ve uzun süreli yatışa neden olmaktadır (16,140). Azollerin kullanımı, *C.albicans* gibi duyarlı olan türlerin prevalansında azalmaya ve bu ilaçlara duyarlılığı azalan veya interensek dirençli olan (*C.glabrata* ve *C.krusei* gibi) türlerin artışına neden olmaktadır (141).

Birçok çalışmada cinsiyet farklılığının kandidemi gelişimi ve etken olan kandida türü açısından fark yaratmadığı belirtilmektedir (142,143). Davis ve arkadaşları ise non-albicans türler ile gelişen kandideminin erkek hastalarda daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (16). Çalışmamızda kadın hastaların % 63'ünde erkek hastaların % 54'ünde *C.albicans* etken olarak izole edildi. Litaratüre benzer şekilde kadın ya da erkek cinsiyetin, kandidemi etkeni olan tür açısından farklılık yaratmadığı gözlemlendi (112,144). Kandidemi etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımının değerlendirildiği bir çalışmada; *C.albicans* ve *C.tropicalis*'in her yaş grubunda, *C.glabrata*'nın yaşlı popülasyonda, *C.parapsilosis*'in ise çocuk yaş grubunda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (140). Ayrıca Schelenz ve arkadaşları kandideminin en çok bir yaş altı bebekler ve 69 yaşından büyük hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir (145). *C.albicans*'ın 65 yaş üzeri hastalarda daha sık görüldüğünü belirleyen çalışmaların yanı sıra, bu yaş grubunda esas kandidemi etkeninin non-albicans türler olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (146,147,148). Çalışmamızda hasta grubumuzun büyük kısmını yaşlı hastalar oluşturmaktaydı ve *C.glabrata*'ya bağlı kandidemi daha çok yaşlı hastalarda gözlemlendi. Ancak hasta yaşı ile kandidemi etkeni olan türler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

YBÜ'de uzun süreli yatış kandidemi gelişimi için birçok risk faktörüne maruz kalmaya neden olmaktadır. Bu sürenin bir haftadan uzun olduğu durumlarda kandidemi gelişim riskinin arttığı belirlenmiştir (149). Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda uzun süreli yatışın; sık invaziv işleme maruz kalma ve çok sayıda antibakteriyel tedavi ile kandida kolonizasyonuna neden olarak kandidemi gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (108). Aynı zamanda bu hastalarda antifungal kullanımı non-albicans türler ile gelişen kandidemide artışa neden olmaktadır (144,150,151).

Çalışmamızda kandidemi öncesi yoğun bakım ünitesinde yatış süresi non-albicans kandidemi olgularında *C.albicans* olgularına göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu bulgu yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatışın, uygulanan girişimler ve antimikrobiyal

tedavilerin de katkısıyla, non-albicans kandida türlerine bağlı kandidemi gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır.

Hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri sırada genel durumlarını ve prognozlarını değerlendiren APACHE II skoru, kandidemi gelişme riskinin yüksekliğini ve mortaliteyi yansıtması açısından önemli bir değerlendirme kriteri olarak kabul edilmektedir (86). Yapılan çalışmalarda yüksek APACHE II skoru olan hastalarda daha sık kandidemi geliştiği bildirilmiştir (152). Aynı zamanda yüksek APACHE II skorunun, non-albicans türler ile kandidemi gelişimi için de risk oluşturduğu belirlenmiştir (153). Bununla birlikte Basetti ve arkadaşlarının çalışmasında kandidemi gelişimine neden olan tür ile APACHE II skoru arasında anlamlı fark bulunmamıştır (147). Çalışmamızda da APACHE II skorunun kandidemi etkeni olan tür açısından fark yaratmadığı belirlendi.

Hastaların metabolik durumlarının kandidemi etkeni olan türler açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Özellikle hipergliseminin *C.parapsilosis*'e bağlı kandidemi için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (154). Çalışmamızda hastaların % 43.3'ünde hiperglisemi görüldü. *C.parapsilosis* izole edilen dört hastanın ikisinde glukoz içerikli TPN kullanımı vardı. TPN kullanmaksızın hiperglisemisi olan hastaların bir tanesinde *C.parapsilosis* etken olarak izole edildi. Ancak kandidemi etkeni olan türler açısından hastaların metabolik bozukluklarının anlamlı fark yaratmadığı belirlendi.

Total parenteral nutrisyon (TPN) içeriğindeki glukoz oranı nedeniyle, başta *C.parapsilosis* olmak üzere kandida türlerinin üremesini kolaylaştırmaktadır. TPN kullanımı ile kateter üzerinde biyofilm oluşmakta ve bu durum sürekli kandidemiye neden olabilmektedir (155). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada TPN kullanımı kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. TPN kullanımı ile kandidemi etkeni olan türler arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. TPN kullanımı ile non-albicans türlerin daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmaların yanı sıra, bunun tersini bildiren çalışmalar da vardır (144,156,157). Çalışmamızda TPN alan hastaların 74'ünde (% 61.7) kandidemi gelişti. Bu hastaların % 58.1'inde *C.albicans*, % 41.9'unda non-albicans türler kandidemiden sorumlu idi ve TPN kullanımı ile kandidemi etkeni olan türler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

YBÜ'de yatan hastalara uygulanan invaziv işlemler kandidemi gelişimi için risk oluşturmaktadır. Özellikle santral venöz kateter (SVK) kullanımı, kandidemi gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (158). Kateter kaynaklı kandidemi



olgularında, biyofilm yapma özellikleri nedeniyle, en sık *C.parapsilosis* ve *C.albicans* etken olarak görülmektedir (159). Yapılan çalışmalarda SVK varlığının *C.albicans* ve non-albicans türler ile kandidemi gelişimi açısından anlamlı fark oluşturmadığı bildirilmektedir (16,147). Bununla birlikte SVK varlığının non-albicans türler ile kandidemi gelişimini arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (144,157). Çalışmamızda hastaların 103'ünde (% 85.9) SVK vardı ve bu hastaların % 56.3'ünde *C.albicans*, % 43.7'sinde non-albicans türlere bağlı kandidemi gelişti. SVK varlığının kandidemi etkeni olan türlerin dağılımı açısından fark yaratmadığı belirlendi.

Yoğun bakım hastalarına uygulanan uzun süreli entübasyon, kandidaların solunum sisteminde kolonize olmasına ve hastada gelişen mukozal hasar sonucunda da kandidemi gelişmesine neden olmaktadır. Entübasyonun risk faktörü olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (144). Shoor ve arkadaşlarının çalışmasında entübasyonun kandidemi etkeni olan türler açısından fark oluşturmadığı bildirilmiştir (131). Çalışmamızda entübe olan hastaların 59'unda (% 49.2) kandidemi gelişti ve bu hastaların % 62.7'sinde *C.albicans* ve % 37.3'ünde non-albicans türler kandidemi etkeni idi. Ancak entübasyon ile kandidemi etkeni olan tür arasında bir ilişki saptanmadı.

Uzun süreli üriner kateteri olan ve yoğun antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda kandida türleri kateter üzerinde biyofilm yaparak kandidüri gelişimine neden olmaktadır (54). Yedi günden daha uzun süre üriner kateteri olan yoğun bakım hastalarında kandidüri gelişme oranı % 22 olarak belirlenmiştir (160). Kandidüriye bağlı kandidemi gelişme oranı ise % 0-10.5 arasında değişmektedir (161). Katetere bağlı kandidürde en sık *C.albicans* izole edilirken, non-albicans türler daha az sıklıkta izole edilmektedir. Cheng ve arkadaşları üriner kateteri olan hastaların % 72.1'inde *C.albicans*, % 62.9'unda non-albicans türler ile kandidemi geliştiğini bildirmişlerdir (146). Çalışmamızda üriner kateteri olan hastaların 94'ünde (% 78.3) kandidemi gelişti ve hastalarda *C.albicans*'a bağlı kandidemi (% 58.5) daha fazla görüldü. Ancak kandidemi etkeni olan tür açısından hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmalarda altta yatan kronik hastalıklar ve immün (hümorale-hücresele) yanıtta ortaya çıkan azalmanın kandidemi gelişmesine zemin hazırladığı gösterilmiştir (157).

Çalışmamızda; hastalar altta yatan hastalıkları (akut ve kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, hematolojik malignite, solid organ transplantasyonu, yanık gibi) ve kandidemi etkeni olan türler açısından

değerlendirildiğinde solid organ transplantasyonu dışında anlamlı fark bulunmadı. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda; cerrahi işlem süresinin uzun olması, operasyon sırasında aşırı kanama ve fazla kan tranfüzyonu, uzun süreli entübasyon, üriner ve SVK kullanımı, immünsüpresif tedavi, reoperasyon ve uzun süreli, çok sayıda antibakteriyel tedavi kandidemi gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (162-164). Karaciğer ve pankreas transplantasyonu yapılan hastalarda kandidemi diğer organ nakillerine göre daha fazla görülmektedir. Bu hastalara uygulanan antibakteriyel ve immünsüpresif tedaviler sonrası değişen gastrointestinal sistem florası kandidemi için önemli bir risk faktörü haline gelmektedir (165). Transplantasyon yapılan hastalarda, uzun süre profilaktik flukonazol kullanımına bağlı olarak flukonazol duyarlılığı azalmış non-albicans türler ile invaziv kandida infeksiyonu geliştiği belirlenmiştir (162,166-170). Bununla birlikte flukonazolun profilaktik veya tedavi amaçlı kullanımı ile kandida kolonizasyonu ve invaziv infeksiyonunun azaldığı ve dirençli kandida türlerinde artışın olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (151, 171). Transplantasyon hastalarında yapılan çalışmalarda kandidemi oranı % 4.6-40 arasında bildirilmektedir (145,162). Ancak birçok transplantasyon merkezi cerrahideki yeni uygulamalar ve immünsüpresif tedavideki gelişmelere bağlı olarak % 10'un altında kandidemi oranı bildirmektedir (172). Bir başka çalışmada ise karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda % 1.4 oranında kandidemi geliştiği ve bunların % 73'ünde *C.albicans*'in etken olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada kandideminin transplantasyondan ortalama bir ay sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (164). Shorr ve arkadaşları ise yoğun bakımda yatan solid organ transplant alıcılarında *C.albicans* ve non-albicans türler ile kandidemi gelişme oranlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir (131). Çalışmamızda solid organ nakli uygulanan 11 hastada % 9.2 oranında kandidemi görüldü. Bu hastaların % 72.7'sinde non-albicans türler ve % 27.3'ünde *C.albicans* ile kandidemi gelişti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalardan biri renal, diğerleri karaciğer transplant alıcısı idi. Hastaların tümü flukonazol profilaksisi ve immünsüpresif tedavi kullanmakta idi. Operasyon sonrası hastaların ortalama üç ay yoğun bakımda izlendiği ve kandideminin transplantasyon sonrası ikinci ayda geliştiği gözlemlendi. Hastaların tümü kandidemi öncesi veya kandidemi ile eş zamanlı olan bakteriyel infeksiyon nedeniyle en az iki farklı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almakta idi. Bu bulgular YBÜ'de yatış süresi uzayan, antibiyotik tedavisi ve flukonazol profilaksisi alan, solid organ transplant (özellikle karaciğer transplantasyonu) alıcılarının non-albicans kandidemi için risk grubunu oluşturduğunu vurgulayan literatür verisini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği olan hastalarda kandideminin daha sık görüldüğü ve böbrek yetmezliğinin kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (173). Çalışmamızda böbrek yetmezliği olan hastalarda kandidemi etkeni olan türler açısından fark bulunmamakla birlikte kandidemi bu hasta grubunda daha fazla görüldü.

Birçok çalışmada hematolojik malignite, nötropeni ve solid tümör olgularının yer aldığı büyük bir immünsüpresif hasta grubunda daha çok non-albicans türlere bağlı kandidemi geliştiği bildirilmektedir (18,140). Çalışmamızda bu hasta grubunda non-albicans türlere bağlı kandidemi oranı yüksek bulunmadı. Bu durumun çalışmamızda bu hasta grubunun sayıca az olmasından ve hastanemizde hematolojik maligniteli hastalara flukonazol profilaksisinin rutin uygulanmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Cerrahi girişimler, hem cilt bütünlüğünü bozarak hem de normal gastrointestinal sistem florasında bulunan kandida türlerinin barsaktan diğer bölgelere translokasyonu ile kandidemi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu hastalarda % 32-48.2 oranında kandidemi bildirilmektedir (109,145,174,175). Yapılan çalışmalarda cerrahi yoğun bakım hastalarında gastrointestinal sistem cerrahisinin, diğer cerrahi girişimlere göre kandidemi gelişimi için daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (134,176). Bu nedenle bazı otörler tarafından büyük gastrointestinal sistem operasyonlarından önce kandidemi gelişimini önlemek için flukonazol profilaksisinin yararlı olacağı düşünülmektedir (110). Gastrointestinal sistem cerrahisi yapılan ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda *C.albicans* % 31.1 ve non-albicans türler % 33.8 oranında etken olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada gastrointestinal sistem dışı cerrahilerde ise *C.albicans* % 43.2, non-albicans kandida türleri % 41.9 oranında izole edilmiş ve her iki cerrahi uygulamada kandidemi etkeni türler açısından anlamlı fark bulunmamıştır (131). Buna karşılık başka bir çalışmada ise gastrointestinal sistem cerrahisi yapılan hastalarda non-albicans kandidemi oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (112). Çalışmamızda hastaların 76'sına (% 63.3) cerrahi işlem yapılmıştı ve bu hastaların % 56.6'sında gastrointestinal sistem, % 43.4'ünde ise diğer sistemlere cerrahi uygulanmıştı. Gastrointestinal sistem cerrahisi yapılan hastaların % 53.5'inde, diğer cerrahi girişim yapılan hastaların % 66.7'sinde *C.albicans* ile kandidemi görüldü. Hastalara uygulanan cerrahi girişimlerin kandidemi etkeni olan tür bakımından fark yaratmadığı belirlendi.

Yapılan çalışmalarda immünsüpresif tedavinin kandidemi gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (109,177). Aynı zamanda kronik hastalığı nedeniyle immünsüpresif

tedavi alan hastalarda non-albicans türler ile kandideminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (76,140). Kanser hastalarını kapsayan iki farklı çalışmada immünsüpresif tedavi sonrası *C.albicans* ve non-albicans türlere (*C.glabrata* ve *C.tropicalis*) bağlı kandidemi sıklığının farklı olmadığı bulunmuştur (88,153). Başka bir çalışmada ise yoğun bakım hastalarında son bir ay içinde steroid kullanımı varlığında non-albicans türler ile kandideminin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (157). Çalışmamızda hastaların 34'ünün (% 28.3) immünsüpresif tedavi aldığı saptandı. Bu hastalardan % 52.9'unda *C.albicans*, % 47.1'inde non-albicans türler ile kandidemi gelişti. Hastalara immünsüpresif tedavi uygulaması ile kandidemi etkeni olan türler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yoğun bakım hastalarının çoğunluğuna uzun süreli ve çok sayıda antibiyotik tedavisi verilmektedir. Bu durum hastaların cilt ve gastrointestinal sistem florasında kandida kolonizasyonunda artışa neden olmaktadır. Normal endojen gastrointestinal sistem florasının patojen mikroorganizmalarla kolonizasyonu engellediği bilinmektedir. Bu anlamda kolonun anaerobik bakterileri en önemli savunma hattını oluşturmaktadır. Ancak antibiyotik tedavisi ile bakterilerin inhibisyonu kandida türlerinin çoğalmasına veya dirençli suşların seçilmesine ve sonuçta kolonizasyona neden olmaktadır. Bu durumun kandidemi gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (105,178,179). Puzniak ve arkadaşları kullanılan antibiyotik sayısının, kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmektedir (180). Lin ve arkadaşları ise vankomisin ve piperasilin- tazobaktam kullanımı ile *C. glabrata* ve *C.krusei*'ye bağlı kandidemi gelişimi arasında ilişki olduğu saptamıştır (151). Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımının *C.albicans* ve non-albicans türlere bağlı kandidemi gelişimi açısından anlamlı fark yaratmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (131,157). Türkiye'den yapılan bir çalışmada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının non-albicans türlere bağlı kandidemi gelişiminde anlamlı artışa neden olduğu belirlenmiştir (129). Çalışmamızda hastaların tümünde en az iki farklı grup geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı söz konusu idi. Ancak antibiyotik kullanımının ve kullanılan antibiyotik grubunun kandidemi etkeni olan tür açısından anlamlı fark yaratmadığı belirlendi. Bunda her iki grubun eşit yoğunlukta antibiyotik tedavisi almasının rolü olabileceği düşünüldü.

Azol grubu antifungal ilaçlardan özellikle flukonazolun profilaksi veya ampirik tedavi amacıyla uygulanması non-albicans türler ile kolonizasyonda artışa neden olmaktadır (181). Yapılan çalışmalarda flukonazol tedavisi ile *C.albicans*'a bağlı orofaringeal kolonizasyonun % 46'dan % 10'a kadar düştüğü, ancak *C.glabrata* ve

*C.krusei* ile perianal kolonizasyonunun % 30 arttığı gösterilmiştir (182,183). Aynı zamanda yoğun bakımda nötropeni olmayıp altta yatan ciddi hastalığı olan ve klinik durumu ağır olgularda kandidemi öncesi verilen sistemik antifungal tedavinin non-albicans türler ile kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (112). Kemik iliği transplantasyonu sonrası nötropeni süren hastalarda ve kanser olgularında flukonazolün ampirik veya profilaktik kullanımı ile *C.glabrata*'ya bağlı kandideminin daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (184,185). Benzer şekilde Avrupa kanser araştırma ve tedavi merkezinin (EORTC) çalışmasında da hematolojik malignitesi olan ve uzun süre antifungal profilaksi alan hastalarda non-albicans türler ile kandideminin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (186). Ancak flukonazol kullanımı ile kandidemi etkeni olan türler arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (129,131). Çalışmamızda hastaların 27'sinin (% 22.5) kandidemi öncesi son bir ay içinde en az on gün süreyle flukonazol tedavisi aldığı saptandı ve hastalarda gelişen kandideminin % 63'ünde etken non-albicans türler idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Non-albicans türler içinde en sık *C.glabrata* ve *C.tropicalis*'in etken olduğu belirlendi. Bu sonuç, flukonazol kullanımının non-albicans kandidemi gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu verisini desteklemektedir.

Yoğun bakım hastalarında gelişen kandideminin yüksek mortalite oranına sahip olduğu saptanmıştır (187). Ayrıca kandidemide erken antifungal tedavi mortaliteyi azaltmakta, tedavide gecikme veya tedavi verilmemesi söz konusu olduğunda ise mortalite belirgin olarak artmaktadır (96,188). Öyle ki kandidemiye bağlı sepsis gelişen hastalarda hipotansiyon oluştuktan sonra her bir saat gecikmenin mortaliteyi % 5 arttırdığı gösterilmiştir (189). Ayrıca non-albicans türler ile gelişen kandidemide mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (157) Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda kandidemiye bağlı kaba mortalite % 38-50, atfedilen mortalite ise % 20-31 olarak bildirilmektedir (136,175,190). Valle ve Davis'in çalışmalarında *C.albicans* ve *C. glabrata* en yüksek mortaliteye sahip tür olarak saptanmıştır (16,191). Çalışmamızda kandidemiye bağlı kaba mortalite % 53.3, atfedilen mortalite ise % 55.6 olarak bulundu. Mortalite ile kandidemi etkeni olan tür arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Kaba mortalite oranı diğer çalışmalarla uyumlu iken, atfedilen mortalitenin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu yüksek oranda çalışma grubumuzun yaşlı ve altta yatan hastalığı ciddi olan hastalardan oluşmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Kandidemide erken ve etkin tedavinin verilmemesi hastalarda kısa sürede ölüme neden olmaktadır (112). Pozitif kan kültüründen 24 saat ve daha uzun süre sonra antifungal tedavi başlanması mortaliteyi önemli oranda arttırmaktadır (109,192). Yapılan çalışmalarda antifungal tedaviye karşın hastaların % 33.2-44'ünün ilk otuz gün içinde öldüğü, bu hastaların da % 22-54'ünün ilk yedi gün içinde öldükleri gösterilmiştir (138,193). Antifungal tedavinin geç başlanması ve kateteri olan hastalarda kateterin çekilmemesi erken mortaliteyi artırmaktadır. Çalışmamızda kandidemi ile ilgili klinik şüphe veya mikrobiyolojik veri varlığında (pozitif kan kültürü sinyali) antifungal tedavi başlandığı gözlemlendi. Ancak hastaların % 57.8'inin ilk yedi gün içinde, % 42.2'sinin sekiz gün ve sonrasında öldüğü belirlendi. Yapılan çalışmalarda *C.albicans* olgularının non-albicans türlerine göre tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (88,153,157). Çalışmamızda her iki grup arasında antifungal tedaviye yanıt açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, tedavinin ilk 6-10. günlerinde *C.albicans* olgularının % 70.6'sının, non-albicans olguların ise % 29.4'ünün yanıt verdikleri görüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yirmi yıl içerisinde içerisinde mantar infeksiyonlarının sıklığında belirgin artış söz konusudur. Nozokomiyal mantar infeksiyonlarının çoğu fırsatçı infeksiyon olarak görülmektedir. Yaşam desteği sistemlerinin gelişmesi, invaziv işlemlerdeki artış, sitotoksik tedavilerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı özellikle yoğun bakım ünitesinde mantar infeksiyonu sıklığında artışa neden olmuştur. İnvaziv mantar infeksiyonlarında yüksek mortalite erken tanı ve tedaviyi önemli hale getirmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde gelişen kandidemide *C.albicans* en önemli etken konumundayken son yıllarda non-albicans türlerine bağlı kandidemi sıklığındaki hızlı artış dikkat çekicidir. Bu artışta özellikle kandidemi öncesi flukonazol kullanımı, hastanede uzun süreli yatış, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı ve büyük abdominal cerrahi girişimler sorumlu tutulmaktadır. Non-albicans türler antifungal direnç, ciddi komplikasyon ve yüksek mortalite gibi sorunları da beraberinde getirmiştir. Mortalitenin azaltılması erken ve uygun tedavi ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle her merkezin kendi sürveyans verilerini oluşturarak, non-albicans kandidemi için risk altında olan hasta gruplarını belirlemesi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda uzun süre yoğun bakımda yatış, kandidemi öncesi antifungal kullanımı ve solid organ transplantasyonu non-albicans türlerine bağlı kandidemi için risk faktörleri olarak belirlendi. Kandidemide erken tedavinin klinik gidişi olumlu yönde etkilediği gözönüne alındığında, lokal epidemiyolojik verilerin klinisyenlerin ampirik antifungal tedaviyi planlamasında önemli bir ipucu sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Benett J. E. *Candida* species. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds.. Principles and practice of infectious diseases. 5. ed. Philadelphia: Churchill livingstone, 2000: 2656-74.
2. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. Arch Intern Med 1988; 148:2643-5.
3. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. Clin Infect Dis 1997;24:1068-78.
4. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome and overall cost of illness. Clin Infect Dis 1998;27:781-8.
5. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö. Fungemiler. Fungal İnfeksiyonlar Kitabı. 2006;117-130.
6. Uzun Ö. Nozokomial hematojen kandidiazis. In Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, eds. *Candida* Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu. Tutanaklar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43:117-24.
7. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med. 1988 Dec;148(12): 2642-5.
8. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20:485-506.
9. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005;41:1232-1239.
10. Beck-Sague CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993; 167: 1247–1251.
11. Harbarth S, Reuf C, Francioli P et al. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 1521–1528.
12. Prasad R, DeWergifosse P, Goffeau A, Balzi E. Molecular cloning and characterization of a novel gene of *candida albicans*, CDR1, conferring multiple rezistance to drugs and antifungals. Curr Genet, 1995;27:320-29.
13. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis. 1997 Feb; 24(2): 211-5.
14. Antunes AG, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004 Sep-Oct; 46(5): 239-41.
15. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis. 2000 Jan; 181(1): 309-16.
16. Susan L Davis, PharmD. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of *Candida albicans* Versus Non-*albicans* Candidemia in Nonneutropenic Patients. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2007;41(4):568-573.
17. Girmenia C, Pagano L, Leone G, Martino P. Fluconazole and *Candida krusei* fungemia. Arch Intern Med 2001;161:2267-9. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis 2001;33:1676-81.
18. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis 2001;33:1676-81.
19. Bloomberg HM, Darvis WR, Wenzel RP and the NEMIS Study Group. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical ICUs. Abstract No. 102, Abstracts of the IDSA 36th Annual Meeting. Clin Infect Dis 1998; 27: 939.



20. Abi Said D, Annaissie E. Epidemiology of Nonalbicans Candida spp. *Bailliere's Clinical Infect Dis* 1998; 7: 1131-1133.
21. Pic Alaus L, Donegan N. Risk factors for candidemia caused by non-albicans Candida spp. Abstract No. 321, Abstracts of the IDSA 36th Annual Meeting. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 981.
22. Edwards JE. Candida species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6 th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005: 2939-49.
23. Hazen KC, Howell SA: *Candida, Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition" kitabında s. (1762-1788), ASM Pres, Washington D.C. (2007).
24. McGinnis MR, Rinaldi MG. Selected medically important fungi and some common synonyms and obsolete names. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21(2):277-8.
25. Koneman EW, Auren SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Wilm WC. Mycology. In: *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott 1997:983-1069.
26. Dixon DM, RA Fromtling. Morphology, taxonomy, and classification of the fungi. In: Murray PR, ed. *Manual of clinical microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995: 699-708.
27. Smith LA, Fothergill AW, Sutton DA, Harris JL. Medically significant fungi. In: Mahon CR, Manuselis G eds. *Textbook of Diagnostic Microbiology* 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 709-55.
28. Koç AN. Tıbbi bakımdan önemli olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri. In Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y, eds. *Candida Mikrobiyoloji ve Enfeksiyonları Simpozyumu*. Tutanallar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No:43 37-45.
29. Wilke TA, Çerikcioğlu N. *Kandida Türleri*. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2002; 1797-1809.
30. Nakagawa Y, Ohno N, Murai T. Suppression by *Candida albicans* beta-glucan of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. *J Infect Dis*. 2003 Feb 15;187(4):710-3.
31. Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Meiller TF. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerg Infect Dis*. Review. 2004 Jan;10(1):14-9.
32. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *C.albicans*. *Sabouraudia*. 1985 Aug;23(4):265-73.
33. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg*, 1990; 212:496-512.
34. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet*. 1969 Mar 22;1(7595):598-9.
35. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Canser*, 1989; 64;64:2030-2034.
36. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. Review. 1995 Jun;20(6):1526-30. 8
37. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol*. 1994 Apr;32(4):975-80.
38. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004;48:181-192.
39. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602-1607.
40. Kami M, Machida U, Okuzumi K, et al . Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46.

41. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al . Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 103-109.
42. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, et al: Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:821–835.
43. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al: Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17:103–109.
44. Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW, et al. Fungemia with compromised host resistance, A study of 70 cases. *Ann Intern MED*, 1974;80:605-612.
45. Bodey GP, Anaissie EJ. Chronic systemic candidiasis. *Eur j Clin Microbiol Infect Dis*, 1989;8: 855-857.
46. Semelka RC, Shoenuit JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis; Comprasion of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Mang Reson Imaging*. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:341-345.
47. Casado JL, Quereda C, Oliva J, et al. Candidial meningitis in HIV-infected patients: Analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 1997;25:673–676.
48. Montero A, Romero J, Vargas JA, et al. *Candida* infection of cerebrospinal fluid shunt devices: Report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142:67–74.
49. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Singnificance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, nonneutreopenic patients: an immediate postmortem histogice study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.
50. Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P, et al. *Candida* pericarditis: Clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:1200–1204.
51. Joly V, Belmatoug N, Leperre A, et al. Pacemaker endocarditis due to *Candida albicans*: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1359-1362.
52. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50-62.
53. Febre N, Silva V, Mederios EA, Wey SB, Colombo AL, Fischehman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. *J Cilin Microbiol* 1999;37;1584-86.
54. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;30:14-18.
55. Wang YC, Lee ST. *Candida* vertebral osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Chang Gung Med J*. 2001;24:810-815.
56. Parry MF, Grant B, Yukna M, et al. *Candida* osteomyelitis and diskitis after spinal surgery: An outbreak that implicates artificial nail use. *Clin Infect Dis*. 2001;32:352–357.
57. Dwyer K, McDonald M, Fitzpatrick T. Presentation of *C.glabrata* spinal osteomyelitis 25 months after documented kandidaemia. *Aust N Z J Med*. 1999;29:571–572.
58. Hansen BL, Andersen K. Fungal arthritis: A review. *Scand J Rheumatol*. 1995;24:248–250.
59. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341–6.
60. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk-factor of mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; in press.
61. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002;30: 541–547.

62. Doscher W, Krishnasastay KV, Deckoff SL. Fungal graft infections: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg.* 1987;6:398–402.
63. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al: Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program, *J Clin Microbiol* 2004; 42 (4): 1519-1527.
64. Odds FC. *Kandida and Candidosis. A review and bibliography.* Second edition. London: Bailliere-Tindall; 1988;236-278.
65. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med.* 1989 Oct;149(10):2349-53.
66. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al: A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients, *Clin Infect Dis* 2003; 37 (5): 634-643.
67. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from prospective nationwide surveillance study, *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
68. Pfaller, M. A., and D. J. Diekema. 2002. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 40:3551–3557.
69. Trick, W. E., S. K. Fridkin, J. R. Edwards, R. A. Hajjeh, R. P. Gaynes, and the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. 2002. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin. Infect. Dis.* 35:627–630.
70. Bloomberg HM, Darvis WR, Wenzel RP and the NEMIS Study Group. Risk factors for *Candida* bloodstream infections in surgical ICUs. Abstract No. 102, Abstracts of the IDSA 36th Annual Meeting. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 939.
71. Anurag Malani, Jareer Hmoud, Loretta Chiu, Peggy L. Carver, Andrew Bielaczyc, and Carol A. Kauffman *Candida glabrata* Fungemia *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:975–81.
72. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:628–33.
73. Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:425–33.
74. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1122–1128.
75. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. and Invasive Fungal Infection Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28: 1071-1079.
76. Kremery V Jr. Candidemia in cancer patients: Risk factors and outcome in 140 episodes from a single cancer institution. *Acta Chemoth* 1999; 5: 133-145.
77. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112:380–5.
78. Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (1): 133-163.
79. Gumbo T, Isada CM, Hall G, Karafa MT, Gordon SM. *Candida glabrata* fungemia. Clinical features of 139 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 220-227.
80. Kremery V Jr. *Candida* (Torulopsis) *glabrata* Dan emerging pathogen in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 1999;10:1, 2-6.
81. Nguyen MH, Peacock JE Jr., Tanner DC, et al. Therapeutic approach in patients with Candidemia. *Arch Int Med* 1995; 155: 2429-2435.

82. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood KS. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1086-1088. (m20'23)
83. Kuhn, D. M., P. K. Mukherjee, T. A. Clark, C. Pujol, J. Chandra, R. A. Hajjeh, D. W. Warnock, D. R. Soil, and M. A. Ghannoum. 2004. *Candidaparapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg. Infect. Dis.* 10: 1074–1081.
84. Safdar, A., D. S. Perlin, and D. Armstrong. 2002. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44:11–16.
85. Bonassoli, L. A., M. Bertoli, and T. I. E. Svidzinski. 2005. High frequency of *Candida parapsilosis* on the hands of healthy hosts. *J. Hosp. Infect.* 59:159–162.
86. Pappas, P. G., J. H. Rex, J. Lee, R. J. Hamill, R. A. Larsen, W. Powderly, C. A. Kauffman, N. Hyslop, J. E. Mangino, S. Chapman, H. W. Horowitz, J. E. Edwards, W. E. Dismukes, and the NIAID Mycoses Study Group. 2003. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and paediatric patients. *Clin. Infect. Dis.* 37:634–643.
87. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hana HA, et al: Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2001; 33 (10): 1676-1681.
88. Dimitrios P. Kontoyiannis, Irfan Vaziri, Hend A. Hanna, Maha Boktour, Jack Thornby, Ray Hachem, Gerald P. Bodey, and Issam I. Raad Risk Factors for *Candida tropicalis* Fungemia in Patients with Cancer *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1676–81.
89. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA: Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole, *J Infect Dis* 2000; 181 (1): 309-316.
90. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis. Review.* 1995 Jun;20(6):1526-30.
91. Krcmery V Jr, Mrazova M, Kunova A, et al. Nosocomial candidaemias due to species other than *Candida albicans* in cancer patients. Aetiology, risk factors, and outcome of 45 episodes within 10 years in a single cancer institution. *Support Care Cancer* 1999; 7: 428-431.
92. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes WE. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30(1):19-24.
93. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Apr; 22(4): 254-7.
94. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis.* 1993 May;167(5):1247-51.
95. Alexander BD, Pfaller MA: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses, *Clin Infect Dis* 2006; 43 (suppl 1): 15-27.
96. Luis Ostrosky-Zeichner, MD, FACP; Peter G. Pappas, MD, FACP Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 3.
97. Pfaller MA, Diekema DJ: Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. International Fungal Surveillance Participant Group. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(suppl 1): 11-23.
98. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al . Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-244.
99. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al . Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.

100. Hilmioğlu S, İnci R, Hoşgör M, Burhanoğlu D, Tümbay E, Tünger A: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde beş yıllık dönemde fungemi epizotları: Non-albicans *Candida* türlerinde artış. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kitabı. Sayfa no 184, Ankara (2001).
101. Tekeli A, Dolapçı I, Bengisu S, Aysev D, Güriz H: Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri içerisinde *Candida dubliniensis* varlığının araştırılması. Flora 2001; 6 (4): 254-259.
102. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al: Epidemiology of candidemia in Europe: Result of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23 (4): 317-322.
103. Ener B, Heper Y, Akçağlar S, et al: Bir üniversite hastanesinde beş yıllık süreç içinde gelişen fungemiler, Flora 2003; 8 (2): 138-143.
104. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al: Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24:206-216
105. Silke Schelenz Management of candidiasis in the intensive care unit Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008 61(Supplement 1):i31-i34.
106. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. J Hosp Infect 2003; 54:18-24.
107. Vos A, Noble JL, Verduyn-Lunel FM, Foudraire NA, Meis JF: Candidemia in ICU patients: risk factors for mortality. *Infect* 1997;25:10-13.
108. Halis Akalın. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Aknem Dergisi 2008;22:270-74.
109. Perlroth, Joshua, Choi, Bryan and Spellberg, Brad Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment, Medical Mycology, 2007; 45: 4, 321-346.
110. Agvald-Öhman, Christina, Klingspor, Lena, Hjelmqvist, Hans and Edlund, Charlotta Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonization index, risk factors, treatment and outcome',Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007;40:2,145 -153.
111. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care units patients: The NEMIS prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2001;33:177-186.
112. E. Geoffrey Playford, MBBS, MMed, FRACP, FRCPA; Deborah Marriott, MBBS, FRACP, FRCPA; Quoc Nguyen, BMedSci, MHA; Sharon Chen, PhD, FRACP, FRCPA; David Ellis, PhD; Monica Slavin, MD, FRACP; Tania C. Sorrell, MD, FRACP. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-*albicans Candida* spp. Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 7.
113. Yalçın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). Fungal İnfeksiyonlar. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 117-130.
114. Beyza Ener. Kandida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. Aknem Dergisi 2008;22:264-69.
115. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 Aug-Sep;17(2):103-9.
116. Philip A, Odabasi Z, Matiuzzi G, Paetznick VL, Tan SW, Warmington J, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Syscan3, a kit for detection of anti-*Candida* antibodies for diagnosis of invasive candidiasis. J Clin Microbiol. 2005 Sep;43(9):4834-5.
117. Shea YR: Algorithms for detection and identification of fungi, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA: Manual of Clinical Microbiology, 9th edition" kitabında s. (1745-1761), ASM Pres, Washington D.C. 2007.
118. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):199-205.

119. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 15;38(2): 161-89.
120. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172–1177.
121. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Jones, R. N., Sader, H. S., Fluit, A.C., Hollis, R. J., Messer, S. A. and The SENTRY Participant Group. (2001) *J. Clin. Microbiol.* 39, 3254-3259.
122. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066–1072.
123. Fridkin, S. K. and Jarvis, W. R. (1996) *Clin. Microbiol. Rev.* 9,499-511.
124. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfretsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 2002;40: 3489-92.
125. Chen TC, Chen YH, Tsai JJ, et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 200-10.
126. Hazen CH, Howell SA, *Candida*, *Cryptococcus*, and other Yeasts of Medical Importance, In *Manual of Clinical Microbiology* American Society for Microbiology, Washington, DC.2003; 1693-1711.
127. Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2005; 19(4):435-443.
128. Chen YC, Chang SC, Sun CC, Yang LS, Hsieh WC, Luh KT. Secular trends in the epidemiology of nosokomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981 to 1993., *Infect. Control. Epidemiol.*, 1997; May;18(5): 369-375.
129. Yapar N, Uysal U, Yücesoy M, et al: Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital, *Mycoses* 2006; 49 (2): 134-138.
130. Leleu G, Aegerter P, Guidet B: Systemic candidiasis in intensive care units: A multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168–175.
131. Andrew F, Shorr, MD, MPH; John H, Sherner, MD; William L. Jackson, MD. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007; 35: 4,1077-1083.
132. Bedini<sup>1</sup>, C. Venturelli<sup>2</sup>, C. Mussini<sup>1</sup>, G. Guaraldi<sup>1</sup>, M. Codeluppi<sup>1</sup>, V. Borghi<sup>1</sup>, F. Rumpianesi<sup>2</sup>, F. Barchiesi<sup>3</sup> and R. Esposito Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 75–80.
133. Dima AS, Elias Anaissie, Ömrüm U, Issam R, Helio P, Shahe V: The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different *Candida* Species. *Clinical Infectious Disease* 24: 1997: 1122-8.
134. Mark J. DiNubile MD, Robert J. Lupinacci MS, Kim M. Strohmaier BS Carole A. Sable MDc, Nicholas A. Kartsonis MD. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial *Journal of Critical Care* 2007; 22, 237– 244.
135. Çiğdem Kuzucu, Gülay Yetkin, Ahmet Çalışkan Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2007;29(2):115-119.
136. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al: Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4468–4472.
137. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004;57:8–13.

138. E. Presterl, F. Daxböck, W. Graninger, B. Willinger. Changing Pattern of candidaemia 2001-2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1072-76.
139. Peter G. Pappas .M19- Invasive Candidiasis, MD. *Infect Dis Clin N Am.* 20; 2006, 485–506.
140. V. Krcmery A and A. J. Barnesz. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia:pathogenicity and antifungal resistance. *Journal of Hospital Infection* 2002;50: 243-260.
141. Snyderman DR: Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003; 123:500–503.
142. Chen TC, Chen YH, Tsai JJ, et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 200-10.
143. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006 Apr;39(2): 155-61.
144. Jennifer K. Chow, MD, MS; Yoav Golan et al. Risk factors for *albicans* and non-*albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008 ;Vol. 36, No. 7.
145. S. Schelenz and W. R. Gransden *Candida*emia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. 2003;*Mycoses*, 46, 390–396.
146. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, Yu KW, Fan YH, Hsieh KS, Ho M, Lo HJ. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2005;7;5(1):22.
147. Matteo Bassetti, Elda Righi, Alessandro Costa. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:21 ;1471-2334.
148. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al: Outcome. in critically ill patients with candidal fungaemia: *Candida albicans* vs *Candida glabrata*. *J Hosp Infect* 2001; 47:308–313 .
149. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, et al. Economic impact of candida colonization and candida infection in the critically illpatient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23: 323-30.
150. L. Z. Goldani and P. S. S. Maário. *Candida tropicalis* Fungemia in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Infection* (2003) 46: 155-160.
151. Michael Y. Lin, Yehuda Carmeli, Jennifer Zumsteg, Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* Fungemia: a Case-Case-Control Study. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49: 4555–4560.
152. Henry M. Blumberg,1,2 William R. Jarvis,3 J. Michael Soucie, Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study *CID* 2001:33 .
153. Gerald P. Bodey, MD, Masoud Mardani, MD, Hend A. The Epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* Fungemia in Immunocompromised Patients With Cancer *Am J Med.* 2002;112: 380–385.
154. Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis. Review.* 1992: Mar;14(3):756-66.
155. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 1996 Oct;9 (4):499-511.
156. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, Suh SP, Ryang DW. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol.* 2002 Apr;40(4):1244-8.
157. Dimopoulos, George MD, FCCP; Ntziora, Fotinie MD; Rachiotis, George MD *Candida Albicans* Versus Non-*Albicans* Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome 2008;106:523-529 .
158. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A; French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:405-12.

159. Benito Almirante, Dolors Rodríguez, Manuel Cuenca-Estrella, Manel Almela. Epidemiology, Risk Factors, and Prognosis of Candida parapsilosis Bloodstream Infections: Case-Control Population-Based Surveillance Study of Patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003 Journal Of Clinical Microbiology, 2006; 1681-1685.
160. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, Bobillo F. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003;29: 1069-1076.
161. Sobel JD, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. World J Urol 1999;17:410-414.
162. Shahid Husain, Jan Tollemar, Edward A. Dominguez, Katherine Baumgarten. Changes In The Spectrum And Risk Factors For Invasive Candidiasis In Liver Transplant Recipients: Prospective, Multicenter, Case-Controlled Study. Transplantation 2003; 75, 2023–2029.
163. Shi Shao-Hua, Lu An-Wei, Shen Yan, Jia Chang-Ku, Wang Wei-Lin, Xie Hai-Yang. Original article Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-Candida fungal infections after liver transplantation Shu-sen Chinese Medical Journal 2008; 121(7):625-630 625.
164. Jose A. Nieto-Rodriguez, M.D. Shimon Kusne, M.D., t Rafael Manez, M.D., Ph.D. Factors Associated with the Development of Candidemia and Candidemia-Related Death Among Liver Transplant Recipients Annals Of Surgery 1996; 223, 70-76.
165. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20: 1531-1534.
166. Winston, D. J., A. Pakrasi, and R. W. Busuttill. 1999. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann. Intern. Med. 131:729–737.
167. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al . Changes in th spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. Transplantation 2003;75: 2023-2029.
168. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al . Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of Candida glabrata to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the Artemis Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. J Clin Microbiol 2004; 42: 3142-3146.
169. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1847–9.
170. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, et al: Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. J Am Coll Surg 2006; 202:131–138.
171. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 1999; 131: 729\_737.
172. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 1-7.
173. Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, Bongard F. *Candida* sepsis in surgical patients. Am J Surg 1993;166:617–20.
174. Kullberg BJ, Oude Lashof AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. Eur J Med Res 2002; 7: 183 -191.
175. Anna Maria Tortorano, Christopher Kibbler, Javier Peman. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance, International Journal of Antimicrobial Agents 27 (2006) 359–366. m35.
176. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. Epcan Study Group. A bedside scoring system (bCandida scoreQ) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006;34:730- 7.
177. Heidenreich S, Kubis T, Schmidt M, Fegeler W. Glucocorticoidinduced alterations of monocyte defense mechanisms against Candida albicans. Cell Immunol 1994; 157: 320-327.
178. Cole GT, Halawa A, Anaissie EJ. The Role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to bedside. Clin Infect Dis 1996;22: 73-78.



179. Samonis G, Thomakos N, Liakakos T, et al . Effects of cefepime and meropenem on the gastrointestinal colonization of surgical patients by *Candida albicans*. *Chemotherapy* 2001; 47: 350\_353.
180. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:628-633.
181. Sendid B, Cotteau A, Francois N et al. Candidemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible lings. *BMC Infect Dis* 2006; 6, 80-88.
182. Markus Ruhnke. Epidemiology of *Candida albicans* Infections and Role of Non-*Candidaalbicans*. *Yeasts Current Drug Targets*, 2006, 7, 495-504 .
183. Chandrasekar, P. H. and Gatny, CMJ *Antimicrob Chemother* 1994; 33, 309-318.
184. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
185. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107:293–8.
186. Viscoli C, Girmenia C, Marinus C, et al. The invasive fungal infection group of the EORTC. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28:1071-9.
187. Chen YC, Lin SF, Liu CJ, Jiang DD, Yang PC, Chang SC. Risk factors for ICU mortality in critically ill patients. *J Formos Med Assoc* 2001;100:656 - 61.
188. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645 .
189. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al . Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596.
190. Leleu G, Aergarter P, Guidet B; College des Utilisateurs de Base de Donnees en Reanimation. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002;17:168–75.
191. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Apr; 22(4): 254-7.
192. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 640-3645.
193. Benito Almirante, Dolores Rodriguez, Benjamin J. Park, Manuel Cuenca-Estrella Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of *Candida* Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal Of Clinical Microbiology*, Apr. 2005;43:4, 1829–1835 .