

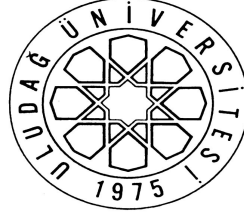
**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANDİDEMİ SAPTANAN ERİŞKİN OLGULARDA  
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE  
KOLONİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emel GÜRCÜOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2008**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANDİDEMİ SAPTANAN ERİŞKİN OLGULARDA  
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE  
KOLONİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emel GÜRCÜOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. E. Halis AKALIN**

**BURSA - 2008**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii-iii
SUMMARY	iv-v
GİRİŞ	1-3
GENEL BİLGİLER	4-21
GEREÇ VE YÖNTEM	22-28
BULGULAR	29-56
TARTIŞMA VE SONUÇ	57-70
KAYNAKLAR	71-82
TEŞEKKÜR	83
ÖZGEÇMİŞ	84

## ÖZET

Kandidemi invazif kandidozda en sık görülen klinik tablodur. Kan kültüründe *Candida spp.* üremesi tedavi edilmesi gereken bir klinik durumdur.

Bu çalışmanın amacı;

1. Erişkin hastalarda gelişen kandidemilerde risk faktörlerinin retrospektif olarak analiz edilmesi,
2. Kandidemi gelişen hastalardaki farklı anatomik bölgelerdeki kolonizasyonun kandidemi ile ilişkisinin prospektif olarak incelenmesidir.

Kandidemi insidansı toplam kandidemili hasta sayısının 1000 yatan hasta sayısı ve 10000 hasta gününe oranlanması ile hesaplandı. 12 yıllık süreç, karşılaştırmanın daha kolay yapılacağı düşünülerek 6 yıllık ikişer periyoda ayrıldı (1996-2001 ve 2002-2007). Erişkin hastalardaki risk faktörleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Kolonizasyon ile kandidemi ilişkisinin incelenmesi için 1 Kasım 2006-30 Ocak 2008 tarihleri arasında kandidemi tanısı alan hastalarda farklı anatomik bölgelerden kandida kolonizasyonunu saptamak için kültür alındı. Kandidemi etkeni ile kolonize olan aynı türler arasında moleküler benzerlik karyotipleme ile değerlendirildi. Pittet ve ark. tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi hesaplandı.

Kandidemi insidansı 1996-2001 tarihleri arasında ortalama 1000 yatan hasta başına 2.194 iken 2002-2007 döneminde 1.685 idi ve 2002-2007 döneminde 1000 hasta başına 0.509 azalma saptandı ( $p < 0.001$ ).

Tür dağılımının iki dönem arasındaki farklılığı incelendiğinde 1996-2001 döneminde non-*C. albicans* oranı %60.9 *C. albicans*'a göre yüksek idi

( $p=0.008$ ). 2002-2007 döneminde bu oran *C. albicans* (% 50.2) lehine artmış olarak tespit edildi.

APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve Charlson indeksinin  $\geq 4$  olması, nozokomiyal enfeksiyon varlığı, total parenteral beslenme (TPN), kandidüri varlığı ve antiasit kullanımı kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Ventilatör desteği ve pozitif inotrop desteği mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Kolonizasyon tarama kültürlerine göre kandida üremesi olan hastaların Pittet indeksi ( $\geq 0.5$ ) pozitifliği %74 olarak bulundu.

Sonuç olarak kandidemi şüphesi olan hastalarda risk faktörleri ve kolonizasyonlar dikkatle değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kandidemi, antifungal tedavi, kolonizasyon indeksi.

## SUMMARY

### EVALUATION OF RISK FACTORS AND COLONIZATION IN PATIENTS WITH CANDIDEMIA

Candidemia is the most frequent manifestation observed with invasive candidiasis and *Candida spp.* growth in blood culture is a case that requires treatment.

This study aims to provide;

1. A retrospective analysis of the risk factors on candidemia development in adult patients;
2. Prospective study of the relation between candidemia and colonization observed at different anatomical areas in patients with candidemia development.

Candidemia incidence is determined by taking the rate of total number of patients with candidemia per 1000 patients admitted to the hospital and per 10000 patient days. The 12-year period studied is divided into two six-year periods for better comparison (1996-2001 and 2002-2007). The risk factors of adult patients were analyzed retrospectively.

To study the relation between colonization and candidemia, culture samples were taken from patients diagnosed with candidemia, between 1<sup>st</sup> November 2006 and 30<sup>th</sup> January 2008, to identify candidemia colonization at different anatomical areas on the body. Molecular similarities between the same species colonized with candidemia, as active ingredient were identified by karyotyping. Colonization index developed by Pittet et al. was calculated.

While it was determined that candidemia incidence was 2.194 per 1000 admitted patients, between the dates 1996-2001, it turned out to be 1.685 between the dates 2002-2007, with a decrease of 0.509 decrease per 1000 admitted patients for the period between 2002-2007 ( $p < 0.001$ ).

When the variation in distribution of species were studied for the two terms, in the term between 1996-2001 the *non-C. albicans* incidence rate was 60.9% higher than incidence rate of *C. albicans* ( $p = 0.008$ ). In the term between 2002-2007 it was identified that the incidence rate has increased in favor of *C. albicans* being 50.2%.

Having the APACHE II score as  $\geq 20$  and Charlson index as  $\geq 4$ , presence of nosocomial infection, total parenteral nutrition (TPN), presence of candiduria and use of anti-acids were determined as independent risk factors for candidemia development.

Ventilator support and positive inotrope support were identified as independent risk factors in terms of mortality.

In patients with candidemia growth based on colonization survey cultures, the Pittet index ( $\geq 0.5$ ) positivity was determined as 74%.

In conclusion, risk factors and colonization should be evaluated before empiric antifungal treatment in patients with suspicion of candidemia.

**Key Words:** Candidemia, antifungal treatment, colonization index.

## GİRİŞ

*Cryptococcaceae* ailesinde yer alan anamorfik bir maya mantarı olan kandida türleri özellikle memelilerde gastrointestinal sistem başta olmak üzere mukokutanöz membranlarda bulunur (1,2). Sağlıklı insanlarda gastrointestinal kanalda kandida taşıyıcılığı % 25-50 oranında saptanırken, hastanede yatmakta olan hastalarda mukozaların *Candida albicans* ile kolonizasyonu %80'lere ulaşabilir (3,4).

Kandidalar sitotoksik kemoterapi nedeniyle veya cerrahi girişimler sonrasında harap olan epitel dokusundan doğrudan kana karışır. Ayrıca protez ve kateter gibi yabancı cisimlerin yüzeyinde biyofilm tabakası yaparak, gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulduğu özel hasta gruplarında ya da flora üyesi olarak buldukları ortamlarda yoğunluklarının artması ile kandidemiye neden olurlar (3,5). Kandidemi invazif kandidozun en sık rastlanan klinik şeklidir. Kandidaların normal flora üyesi olmaları, özellikle altta yatan hastalığı olan hastalarda kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımını zorlaştırır. Ancak tek kan kültüründe bile *Candida spp.* üremesi mutlaka ciddiye alınması ve tedavi edilmesi gereken bir klinik durumdur.

Yapılan çalışmalarda (6-10) kandidemi mortalitesinin erişkinlerde %40, çocuklarda ise %20 civarında olduğu gösterilmiştir. Kandidemi kliniği kendi kendini sınırlayan hafif bir tablodan, sepsis ve multiorgan yetmezliğine yol açabilen ağır bir tablo arasında değişkenlik gösterebilir.

Kandidemilerde etken olarak en sık *C.albicans* (%40-60), *C.glabrata*, *C.tropicalis* veya *C.parapsilosis* ile karşılaşılmaktadır. Daha nadir olarak *C.krusei*, *C.lusitaniae*, *C.guilliermondii* veya *C.rugosa* saptanmaktadır (5,10). Flukonazolün uzun süreli profilakside kullanıldığı merkezlerde *C.krusei* ve *C.glabrata* enfeksiyonlarında artış bildirilmekle birlikte, bazı merkezlerde flukonazol kullanımındaki belirgin artışa rağmen bu durumun olmadığı saptanmıştır (5,11,12). *C.glabrata*'nın antifungal duyarlılık gibi coğrafi bölgelere göre değişebilen özelliklerinin de bu durumun gelişmesinde rol



oynayabileceği düşünülmektedir (5). 1980'lerden sonra, tıbbi teknolojik ilerlemelerle tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki yeni gelişmeler sonucu kronik hastalıklar ve malignitelerden ölümler azalmış, daha yaşlı ve kronik hastalıkları olan özel konakların sayısı artmıştır. Maligniteli ya da solid organ alıcılarındaki, sıklığı ve yoğunluğu artan immünsüpresif tedaviler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı artmıştır. Kaliteli yaşam sağlamak, vital parametreleri yakından izleyebilmek için uygulanan invazif girişimlerde de artış gözlenmiştir. Ayrıca yoğun bakımdaki gelişmeler ve yoğun bakım desteğindeki hasta sayısının artması fungal enfeksiyonlara duyarlı hastal sayısını artırmıştır.

Son 10-15 yıl içinde tüm nozokomiyal enfeksiyonların %10-15'inde, tüm nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının %70-80'i ve nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'undan etken olarak kandida türlerinin soyutlandığı bildirilmiştir (8,13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bulunan Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyonları İzleme Servisi (NNIS) verilerine göre 1980-1990 yılları arasında kandidaların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında hastanenin tipine göre 1.8-5.9 kat artış olduğu saptanmıştır. Bu artışın kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki genel artışa paralel olduğu bildirilmektedir (12,14).

Birçok risk faktörünün bulunduğu hematojen kandidoz ile ilgili yayınlara bakıldığında; İspanya'da 1995-1997 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada kandidemi saptanan 145 hastanın %93.8'inde antibakteriyel tedavi, %82.8'inde santral venöz kateter varlığı, %69.6'sında Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış, %67.6'sında üriner kateter varlığı, %66.2'sinde TPN ile beslenme, %53.1'inde entübasyon, %37.2'sinde büyük cerrahi girişim ve %21.4'ünde kandida kolonizasyonu saptanmıştır (10). ABD'de 1993-1995 yılları arasında risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada

farklı anatomik bölgede kolonizasyonu olan 18 hastanın 17'sinde izolatlar arasında moleküler benzerlik saptanmıştır (15).

Bu çalışmanın amacı;

3. Erişkin hastalarda gelişen kandidemilerde risk faktörlerinin retrospektif olarak analiz edilmesi,
4. Kandidemi gelişen hastalardaki farklı anatomik bölgelerdeki kolonizasyonun kandidemi ile ilişkisinin prospektif olarak incelenmesidir.

## KANDİDA TÜRLERİ

Kandida türleri insanlarda en sık enfeksiyon oluşturan fungal patojendir. Bu mantar türü invazif olmayan yüzeysel enfeksiyonlardan derin dokuları tutan enfeksiyonlara kadar geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir. Doğada bulunan kandida türleri insan ve hayvanların normal florasında da yer almaktadır. Kandidalar *Deuteromycota*'da *Blastomyces* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcaceae* ailesi içindedir. Eşeyli şekilleri *Hemiascomycetes* sınıfında bulunan bir grup anamorfi mayalardır ve bugün için kabul edilmiş 200 kadar türü bulunmaktadır (1,2). Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *C. albicans*'tır. *C. albicans* dışında *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* sık enfeksiyon etkenidir ve %50-%70 oranında karşımıza çıkar. Hastalık nedeni olan diğer başlıca türler; *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. catenulata*, *C. ciferrii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia*, *C. kefyr*, *C. lambica*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii* ve *C. zeylanoides*'tir (1,16).

Kandida türleri tek hücreli, hücre duvarında kitin ve/veya sellüloz içeren ökaryotik kemoheterotrop organizmalardır. Tomurcuklanma (blastospor) ile çoğalırlar. Kandida türleri genellikle çapları 3-6 µm arasında değişen yuvarlak veya oval, tomurcuklanan maya mantarlarıdır. Kandida türlerinde oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan peşi sıra uzayarak yalancı hif (psödohif), hücre duvarları birbirine paralel gerçek hif ve bir hifin ucunda veya arada bulunan tek hücreli, kalın duvarlı, oval geniş yapı olan klamidospor oluşturabilirler. Kandida türlerinde blastokonidyumlar, yalancı hif, klamidospor, germ tüp oluşumu ve askospor oluşumu tür tanımında önemlidir (1,2,16). Gram ile boyandıklarında tüm kandida türleri gram olumludur (2,16).

Maya elemanlarının klinik örnekler içinde aranmasında Potassium Hydroxide-Calcofluor White Fluorescent boyaması kullanılır. Maya hücre duvarındaki kitin ve sellüloza nonspesifik bağlanan Calcofluor White Fluorescent boyası yeşilden maviye değişen renklerde floresan verir. Tanımlamada mısır unu-tween 80 agarda üreyen mayaların morfolojik görünüşleri önemlidir (1).

Kandida türlerinin izolasyonu zor değildir. Kandida türleri, Sabouraud-dekstroz agar, mısır unlu agar, patatesli nişastalı dekstroz agar, koyun kanlı agar, at kanlı agar gibi rutinde kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte görünür hale gelmesine rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında gerçekleşir. Mayaların 37°C'de üreyebilmeleri önemli özelliklerindedir. Özellikle patojen olan türler 25-37°C'de, saprofitler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* gibi bazı türler siklohekzimit varlığında da ürerler (1). Sabouraud-dekstroz agarda 25 ve 37°C'de üremiş kandida kolonileri beyazdan bej rengine ve S tipinden buruşuk yapılı kolonilere kadar değişen renk ve yapıda olabilirler. Klinik örneklerde bulunan değişik kandida türleri, kromojenik maddeler içeren besiyerlerinde birbirinden ayrılırlar. *C. glabrata* dışındaki kandida türleri corn-meal agarda (mısır unlu besiyeri) "Dalmau" tekniği ile üretildiklerinde, ilk ekim yeri kenarında bol hif oluştururlar. Hifler boyunca da oval veya yuvarlak blastosporlar görülür. Hiflerin ve blastosporların bu dizilişi her bir tür için özgündür (1,16).

### **Klamidospor Oluşturma**

Czapek dox, pirinç unu veya mısır unu agarda Dalmau tekniği ile *C. albicans* kökenlerinde, terminal veya kısa yan dallar üzerinde; iri, aşırı kırılğan, kalın duvarlı klamidokonidyum (klamidospor)'lar görülür. *Candida albicans* kökenlerinin % 60'ı klamidospor oluştururlar. Bu test *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'in identifikasyonlarında hızlı bir ön tanı basamağıdır (1,17).

## Germ tüp oluşturma

Germ tüp testi *C.albicans*'ın tanısında hızlı bir testtir ve hem primer hem de saf kültürlerden yapılabilir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'lerin % 95-97'sinde olumludur. *C.albicans* serumda 37°C'de 2-3 saat inkübe edilir. Mikroskop ile 40x büyütmede incelenir. Maya hücresinden direkt ve kısa bir hif başlangıcı şeklinde, septumlarında boğumlanmasının olmadığı germ tüpler oluştururlar. Buna Reynold-Braude fenomeni de denir. *C. albicans* dışındaki diğer kandidalar germ tüp negatiftir (1,17).

## Karbonhidrat Asimilasyon Testleri

İlk alışmalar 1889 yılında Beijerinck tarafından yapılmıştır. 1943 yılında maya fermentasyon, 1946'daki nitrojen asimilasyon çalışmalarına ek olarak, Wickerham LJ. ve Bruton KA. 1948 yılında karbon asimilasyon testleri adı altında, enzim adaptasyonu açısından 7-24 gün inkübasyon süreli çalışmaları yapmışlardır. řu an kullanılan ticari otomatik şeker asimilasyon sistemleri bu esasa dayalı ancak daha kısa sürede sonuç vermektedir (tablo 1) (1,18).

Tablo-1: Temel morfolojik ve biyokimyasal özellikler

zellikler
Besiyerindeki koloni görünümü ve rengi
Maya hücrelerinin büyüklüğü ve şekli
Hif ve/veya psödohif oluşumu
Germ tüp oluşturma yeteneği
Klamidospor oluşturma yeteneği
Karbonhidrat asimilasyonu
Nitrat asimilasyonu
şeker fermentasyonu

## KANDİDALARIN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Yüzeyel enfeksiyondan yaygın kandidoza kadar değişen enfeksiyonlarda tek bir virülans faktörünün etken olmadığı bir gerçektir. Özellikle konak epitel ve endotel hücrelerine adezyon, germ tüp oluşturma ve proteinaz enziminin üretimi major virülans faktörleridir. Ayrıca fosfolipaz enzimi, toksinler, fenotip değişimi, hücre duvarı ve yüzey değişimi ile hidrofobisite gibi faktörler de virülans ve patogeneizde rol oynamaktadır (19).

### Adezyon ve Kandidaların Konağı Tanınması

Kandidaların konağı tanınması pek çok yolla gerçekleşir. İlk tanıma kandidanın lektin benzeri bağlarla konağa bağlanması yani adezyonu sırasında gerçekleşir. Kandidaların konakla tanışması kandidaların yapılarında bulunan yüzey karbonhidratları, proteinler ve lipit yapıları ile etkileşimi sonucu olur. Kandidalarda bulunan bu üç yapıya karşılık konakta da benzer üç yapı; protein ve lipitlerin oligosakkarit kısımları, proteinler ve lipit yapıları vardır (20-21).

Mantarın adezyonunu sağlayan bu yüzey karbonhidrat yapıları; mannan,  $\beta$ -glukan ve kitin'dir. Konakta bunların bağlanabileceği fukoz, N-asetilglukozamin ve sialik asit gibi yapılar vardır (20,22). Mantarlar konakta bulunan serum proteinlerini (serum albumin, fibrinojen, komplemanın C3 kısmı) ve hücre dışı matris proteinlerini (fibronektin, laminin, kollagen, entaktin, tenaskin ve vitronektin) de tanır. Mantarların konak tarafından tanınması ise Toll benzeri reseptörler aracılığı ile olur.

### Kandidaların Salgısal Proteinleri

Salgısal aspartik proteinazlar (SAP) 1-9 ve fosfolipazlar (A,B,C,D) hücre dışına salgılanan proteinazlardır. Kandida enfeksiyonlarının

patogenezinde en önemli virülans faktörlerinden biri de SAP'dır. SAP'ın etkisi birkaç olası mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar; 1) Konak yüzey proteinlerini sindirmesi ile oluşan konak doku zedelenmesiyle adezyonun kolaylaşması, 2) Konak proteinlerinin yıkılmasıyla konak immün yanıtının bozulması, 3) Peptit yıkım ürünleri ile hücre nitrojen kaynaklarının artırılması, 4) Endotel hücre hasarı veya 5) Konakta proteolitik mekanizmaları uyarmak yoluyla (20,21).

### ***Candida albicans*'ta Dimorfizm**

Çevresel şartlara bağlı olarak mantarların tek hücreli yapıdan iplikli yapıya geçebilmelerine "çift yapılılık" (dimorfizm) denir. *C. albicans* maya ve hif formunda morfogenez gösteren dimorfik bir maya mantarıdır. *C. albicans*'ın patojen olmayan morfortipi maya formudur ve konakta kommensal olarak bulunur. *Candida albicans*'ın patojen morfortipi hif formu olup yüzey invazyonu yolu ile mukokütan ve dissemine kandidozdan sorumlu yapısıdır. *Candida albicans*'ın morfogenezini düzenleyen pek çok faktör vardır. Bunlardan en önemlisi, in vitro olarak da gösterilen mukoza (vajinal) çevresel faktörleri (ısının 37°C'nin altında olması, asit pH, ortamda serum olmaması) mantarın maya formunda kalmasını sağlarken, kan dolaşımına benzer ortam (ısının 37°C olması, nötral pH ve ortamda serum varlığı) hife dönüşümü indüklemektedir. Bunun dışında morfogenezini düzenleyen moleküler faktörler de mevcuttur (19,21).

### **Fenotip Değişimi**

Fenotip değişimi ile hücre morfolojisi, antijen özelliği, adezyon, oksidantlara ve nötrofillere duyarlılık, antifungal duyarlılık, aspartik proteinaz salgısında aktivite artışı gibi bazı karakterler değişebilir (23).

## KONAK SAVUNMASI

Kandidalar blastokonidiyum, hif ve yalancı hif şekline dönüşme özelliği olan mantarlardır. Mantarın farklı yapılarını konak tanır ve yapacağı hasara karşı savunma mekanizmaları devreye girer. Kandidaya karşı ilk basamak savunmada konağın doğal immünitesi rol oynar.

Mantarın epitel hücresi yüzeyindeki bağlanma alanlarına tutunması lektin-laminin ve fibronektin/vitronektinle ilişkilidir. Bu bağlanma sırasında epitelin engelleyici işlevi veya yapısal, metabolik işlevinin bozulmuş olması gerekli değildir (24). Bütünlüğü tam korunmuş derinin, kandida kolonizasyonunu önleyen özelliği vardır.

Solunum, gastrointestinal ve genitoüriner kanaldaki epitel yapılar mantara karşı kimyasal, immünolojik ve mekanik bir direnç sağlar. Mukoza epitelindeki mikrobiyal antagonizma haricinde epitel hücrelerinden çok sayıda defensinler, kemokinler ve sitokinler salgılanmaktadır. Ayrıca besin paylaşımı yarışı, pH değişimi, anaerob oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin oluşması doğal bağışıklığın birer parçasıdır.

### Nonfagositik Hücreler

Natural killer (NK) hücreleri, aktive edilen fagositik hücrelerden sitokin salınması ve enfekte hücreleri öldürme yetileri ile bazı hücre içi patojenlere karşı erken savunma sağlarlar. Ayrıca NK ve T-hücreleri aktive edilen fagositlerden sitokinlerin salınımı ve doğrudan antimikrobiyal etki ile mantarlara karşı doğal bağışıklıkta rol alırlar. NK hücreleri mantarlara bağlanır ve fungisidal etki için aktive olmuş fagositlerden sitokinlerin salınmasını düzenleyip bu yolla mantarın çoğalması inhibe edilir (20-21). T-hücresi γδ kısımlarına karşı epitel hücrelerinin çoğunda T hücresi reseptörleri (TCR) vardır. CD4+ T hücreleri maya formu ile karşılaştıklarında Th1 cevabı, hif formuyla karşılaştıklarında Th2 cevabına neden olur. Dendritik



hücrelerden Toll benzeri reseptör–bağımlı MyD88 reseptör aktivasyonu ile antifungal Th1 uyarısı olur (25).

TCR  $\gamma\delta^+$  aktive edici sitokinlerin salınımı aracılığı ile mukoza yüzeylerdeki makrofajların kandisidal aktivitesini artırır. Sonuç olarak; efektör fagositlerin antifungal fonksiyonları, mantarın enfektivitesine karşı mantarın çoğalmasını inhibe etmek ve onu öldürmektir. Fagositik hücreler tarafından mantarın enfektivitesinin önlenmesi oksijene bağımlı (oksijen radikalleri) ve oksijenden bağımsız nitrik oksit efektör moleküllerin hücre içi ve dışına salınması, nötrofil katyonik peptitler ve laktoferrinle demir kısıtlaması ile gerçekleşir (20).

### **Fagositler**

Mantarın morfogenezi sırasındaki yüzeysel değişiklikleri konak fagositik cevabı belirler. İnsanlarda mantarlara karşı rol alan fagositik hücreler; lökositler (nötrofil ve eozinofiller) ve mononükleer hücrelerdir (monosit ve makrofajlar). Oponize edilen ve edilemeyen mantarları makrofajlar/monositler ve nötrofiller, mannoz (MMR), kompleman (CR), immüngloulin Fc reseptörleri (FcR) aracılığı ile tanırlar ve içlerine alırlar (22,24).

### **Kompleman**

Mantar yüzeyinde C3b depolanması mantarın hemen tahrip edilmesi için fagositik hücreleri uyarıcı etki yapar. Bu olay fagositler üzerinde bulunan kompleman reseptörlerince kompleman komponentlerinin bağlanmasının özgül tanınması ile olur. Kompleman sistemindeki C5 ve C3 eksikliği konağın *C. albicans*' a direncini azaltır (24).

## PATOGENEZ

Kandida cinsi mantarlar cilt, gastrointestinal ve genitoüriner sistem florasının bir üyesidir ve hatta solunum sisteminde de bulunabilir. Gastrointestinal kanalda geçici veya sürekli bulunma oranı %40-50 arasında saptanmıştır. Hastanede yatmakta olan hastalarda mukozaların *Candida albicans* ile kolonizasyonu %80'lere ulaşabilir, bununla birlikte sağlıklı erişkinlerde kolonizasyon oranı düşüktür (%2-37) (2,26). Normal koşullarda mukokutanöz yüzeylerin kolonizasyonu oldukça nadirdir. Kandida türlerinin mukoza yüzeylerinde aderansı ve persiste etmesi (kolonizasyon) kandidoz gelişiminin ilk basamağıdır. *C. albicans* ve *C. tropicalis*'in aderans yeteneği en güçlüdür (2,3).

Kandida türlerinin plastik polimerlere aderans yeteneği kateter ile ilişkili enfeksiyonlar için oldukça önem taşımaktadır. Endojen floradaki ekolojik değişiklikler mukoza ve ciltte kandida türlerinin aşırı çoğalması ile sonuçlanır. Bağırsak mukozasının bütünlüğü bozulduğunda da kandida türleri translokasyon ile enfeksiyonlar oluştururlar. CD4+ T lenfositleri kandida enfeksiyonlarına karşı korunmada ve mukoza bariyerinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bunun en iyi kanıtı HIV/AIDS hastalarında CD4+ T lenfositlerinin sayısının düşmesiyle birlikte kandida özefajitlerinin gelişimidir. İnvazyona karşı en önemli savunma mekanizmasını ise nötrofil lökositler oluşturmaktadır. Kandida türlerinin sadece mukozaya değil aynı zamanda endotele olan aderans özelliği bu endojen mantarların invazyonu için önemli bir patojenite özelliğidir (26).

Dissemine kandidoz genellikle hastaneye yatırılmış olan ve kemoterapi alan kanser hastaları veya geniş spektrumlu antibiyotik alan YBÜ hastalarında sıklıkla oluşan konak defansındaki yetersizliğin sonucu gelişmektedir.

Sonuçta invazif kandidoz oluşmasında 3 ana faktör mevcuttur. Bunlar; geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucu aşırı miktarda çoğalma

veya kolonizasyon, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ağır mukozit, cerrahi veya travma ve uzun süreli kateterlerin neden olduğu mukoza ve cilt bütünlüğünde bozulma, immün fonksiyonlarda bozulmadır (nötropeni gibi) (27).

Nozokomiyal olarak ekzojen kandida enfeksiyonları da bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile çapraz kontaminasyonun olduğu gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarının ellerinde kolonizasyon nadir olmamakla birlikte, bunların ortak bir kaynaktan olması ve çapraz kontaminasyona neden olması nadirdir. Yapılan moleküler epidemiyoloji çalışmaları, ciddi kandidoz hastalarının çoğunda etkenin endojen kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur. Klinik olarak hem endojen hem de ekzojen kolonizasyon birlikte olabilir (28).

## **HASTALIK TABLOLARI**

İmmünkompromize hastalarda, özellikle yapılan çalışmalarda birliktelik sağlamak amacı ile invazif fungal enfeksiyonlar için kriterler geliştirilmiştir (29). İmmünkompromize olmayan kritik hastalarda kesin tanımlamalar olmamakla birlikte invazif kandidoz; kandidemi ve sistemik veya dissemine kandidoz gibi yakın fakat farklı iki klinik tabloyu tanımlamaktadır (3). İnvazif kandidoz terimi kandidemi ve dissemine kandidozun yanında endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarını da kapsamaktadır. Özefagus ve orofarenks kandidozu ise invazif kandidoz kapsamı içine girmemektedir (30-31).

Kandida enfeksiyonlarını hematojen ve hematojen olmayanlar olarak iki ana grupta ele almak da mümkündür (Tablo 2 ve 3). İnvazif kandidoz hematojen kandida enfeksiyonlarını kapsamaktadır (3). Bodey ve ark. (26,31) tarafından desteklenen terminolojide ise hematojen kandida enfeksiyonları 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; kandidemiler, akut dissemine kandidoz (cilt tutulumuna bağlı cilt lezyonları veya endoftalmit ile birlikte olan kandidemi)

de içeren hematojen yayılıma bağlı birbirine komşu olmayan organlardaki kanıtlanmış enfeksiyon) ve kronik dissemine kandidozdur (hepatosplenik kandidoz ).

Tablo-2: İnsanlarda hematojen kandida enfeksiyonları

Kandidemi
Endoftalmit
Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar
Septik tromboflebit
Endokardit
Artrit
Osteomyelit
Spondilodiskit
Menenjit
Piyelonefrit
Pulmoner kandidoz
Hepatosplenik kandidoz (kronik dissemine kandidoz)

Tablo-3: İnsanlarda hematojen olmayan kandida enfeksiyonları

Yüzeyel Enfeksiyonlar
Kutanöz kandidoz
Orofarenks kandidozu
Vajinit
Derin Yerleşimli Enfeksiyonlar
Özefagus kandidozu
Sistit
Peritonit
Trakeit/bronşit

## EPİDEMİYOLOJİ

ABD'nde bulunan NNIS verilerine göre 1980-1990 yılları arasında kandidaların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında hastanenin tipine göre 1.8-5.9 kat artış olduğu saptanmıştır. Bu artışın kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki genel artışa paralel olduğu bildirilmektedir. Aynı yıllar arasındaki verilerin bir başka analizinde kandida türleri tüm nozokomiyal fungal enfeksiyonların %85.6'sından sorumlu bulunmuştur (14). Son 2

dekada yapılan çalışmalarda 1000 hastaneye başvuruya kandidemi oranı 0.1-3.7, 10 000 hastanede kalış gününe kandidemi oranı 0.17-1.20 arasında, 1000 yoğun bakıma başvuruya 1.12-94 ve 10000 yoğun bakımda kalış gününe 2.80-22 arasında bulunmuştur (3). 1990'lı yıllardan itibaren yoğun bakım ünitelerinde gelişen kandidemilerde düşme eğilimi saptanmasına karşın, kandida türleri YBÜ'nde gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (32).

Kandida türlerinin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık etken olarak *C. albicans* (%40-60), *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ile karşılaşılmaktadır. Daha nadir olarak *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii* ve *C. rugosa* etken olarak saptanmaktadır (9,33). *C. parapsilosis* ekzojen bir patojen olup, mukoza yüzeylerden çok ciltte bulunur (9,12,34). *C. parapsilosis*; kateter ve diğer implant cihazlar üzerinde biyofilm oluşturması, nozokomiyal yayılım göstermesi ve hastane ortamında inatçı bir şekilde kalıcı olması nedeniyle dikkat çekicidir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda önemli bir patojendir. Özellikle Latin Amerika'da *C. parapsilosis*'e bağlı invazif kandidoz görülme sıklığı son yıllarda artmıştır (35). Bu türe bağlı kandidemiler, diğer kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlara göre daha düşük ölüm oranıyla sonuçlanmaktadır (12,35,36).

*C. tropicalis* enfeksiyonlarına hematolojik maligniteli hastalarda (nötropeni ve mukozit varlığında) daha sık karşılaşılmaktadır. *C. tropicalis* ile kolonize olmuş nötropenik hastaların %60-%80'inde zamanla bu türle invazif enfeksiyon gelişmektedir (33,34). *C. tropicalis* gibi, *C. krusei* de hematolojik malignitesi olan hastalar ve kan ve ilik alıcılarında önemli bir patojendir. Her ne kadar Avrupa'daki ve ABD'deki kanser hastaları için daha yüksek sıklıkta rapor edilmiş olsa da, *C. krusei* tüm kandidemi hastalarının %2-4'ünde etkindir. *C. krusei* flukonazol profilaksisi alan ilik alıcılarında ortaya çıkmışsa da, *C. krusei* artışı bazı kurumlarda flukonazol kullanımından daha önceki tarihlere denk geldiği için, bu türlerin neden olduğu enfeksiyonlarda rapor edilen artışı açıklayamamaktadır (12,33).

*C. guilliermondii* ve *C. rugosa* daha nadir kandidemi etkenidirler. *C. guilliermondii* onikomikoz ve yüzeysel deri enfeksiyonlarının nedeni olarak tanınmaktadır. *C. rugosa* birçok ülkede katetere bağlı kandidemi nedenleri arasında ender olarak rastlanan bir türdür ancak ABD’de yanık hastalarında ve Brezilya’da kritik hastalarda kandidemi nedeni olarak saptanmıştır (37).

*C. inconspicua* ve *C. norvegensis*’in her ikisi de fenotip olarak *C. krusei*’ye benzemektedir. *C. krusei* gibi flukonazole intrensek direnç gösterir (12, 38). *C. inconspicua*’nın HIV ile enfekte olmuş hastalarda ve hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemiye neden olduğu rapor edilmiştir (39). *C. inconspicua*, özellikle Macaristan’da yaygın gözükmemektedir. İzolatların çoğu (%70) solunum yolu örneklerinden rapor edilmişse de, yara, kan ve genital bölgelerden elde edilen izolatlar da mevcuttur (38). Norveç, Hollanda ve Japonya’da klinik örneklerde *C. norvegensis* izolasyonları rapor edilmiştir (39).

## **RİSK FAKTÖRLERİ**

Nozokomiyal enfeksiyonlardaki genel risk faktörleri hematojen için de geçerlidir. Ancak hematojen kandidoz hastalarında bazı risk faktörlerinin daha önemli olduğu görülmektedir. İnvazif kandidozun gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri tablo 4’te gösterilmiştir. Hastaların yarısından fazlasını yoğun bakım hastaları oluşturmaktadır. İnvazif kandidozlu hastalara bakıldığında hemen hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir (3,15). Büyük olasılıkla en önemli risk faktörü yoğun bakımda kalış süresidir ve çalışmaların çoğunda 10.gün civarında invazif kandidozun insidansının en fazla olduğu saptanmıştır. Genellikle 8.günden itibaren kandida kolonizasyonunda dramatik artış olduğu bildirilmiştir (26).

Tablo-4: İnvazif kandidoz gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri

Erişkinler
Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak
Yüksek APACHE II skoru ( >20)
Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Santral venöz kateter
Parenteral nütrisyon
Nötropeni
Diabetes mellitus
İmmünsüpresif ilaçların kullanımı
Kanser ve kemoterapi
Ağır akut pankreatit
Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu
Cerrahi geçirilmesi (genel anestezi altında, özellikle abdominal-üst gastrointestinal sistem cerrahisi ve operasyonun uzaması veya tekrarlanması)
Transplantasyon
Yenidoğan ve çocuklar (erişkinlerdeki risk faktörlerine ek olarak)
Prematürel
Düşük Apgar skoru
Konjenital malformasyonlar

### **Kolonizasyon İndeksi ve Kolonizasyonun Önemi**

Pittet ve ark. (40) tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi (kandida üremesi olan anatomik bölge sayısı/kültür alınan anatomik bölge sayısı), kolonizasyon ile enfeksiyonun ayırımında cerrahi geçirmiş kritik hastalarda yararlı bulunmuştur. Eşik değer olarak 0.5 alındığında, kolonizasyon indeksinin 0.5 veya daha yüksek olmasının enfeksiyonu olan hastayı daha doğru olarak saptadığı gösterilmiştir. İnvazif kandidoz gelişen tüm hastalar enfeksiyon öncesi bu eşik değere ulaşmışlardır. Günümüzde yapılmış olan en büyük çok merkezli çalışmada rektal ve üriner kolonizasyonunun daha sonra gelişebilecek invazif kandidoz açısından riski artırmadığı gösterilmiştir (15). Nötropenik olmayan ve YBÜ'nde takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada solunum yolu veya sindirim sistemi (boğaz veya mide aspiratı)

kolonizasyonunun veya *C. albicans* dışı kandida kolonizasyonunun invazif kandidoz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41).

Cerrahi YBÜ'nde yapılan bir başka çalışmada ise rektum veya ostomi drenajı kültürü veya idrar ve/veya trakeal aspirat kültürü negatif olan hastalarda invazif kandidoz gelişmediği gösterilmiştir (42). Yapılan çalışmalarda (43) kolonize olan izolatlar ile enfeksiyona yol açan izolatların önemli bir kısmının aynı olduğu gösterilmiştir.

## KLİNİK BULGULAR

İnvazif kandidozda her organ tutulabilir ve organ tutulumuna göre çeşitli klinik bulgular olabilir. Birkaç istisna dışında invazif kandidozu düşündüren özgül klinik bulgu yoktur.

### Kandidemi

Bir veya birden fazla kan kültüründen kandida izole edilmesi (kandidemi) invazif kandidozun en sık karşılaşılan şeklidir ve invazif kandidozu olan hastaların %50-70'inde karşımıza çıkar. Kan kültüründen kandida izole edilmesi her zaman dikkate alınmalı ve gerekli tedavi ve girişimler (örneğin intravasküler kateterin çıkarılması) yapılmalıdır. Tüm invazif kandidoz hastaları dikkate alındığında kandideminin buzdüğünün görünen kısmını temsil ettiği kabul edilmektedir. Kandidemi sıklıkla sepsisin ve organ disfonksiyonunun klinik bulguları ile birlikte dir. Kandidemisi olan hastaların temsil ettiği klinik tablo oldukça geniş spektruma sahiptir (kontamine santral venöz katetere bağlı geçici veya kendisini sınırlayan kandidemiden, sepsise, çoklu organ yetmezliği ve hızlı ölüme kadar giden bir klinik tablo). Klinik olarak hastalığın ciddiyetini ve komplikasyon gelişip gelişmediğini saptamak oldukça zordur (43). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erişkin kandidemilerine atfedilen mortalite oranı %14.5 olarak



bulunmuştur (44,45). İnvazif kandidoza atfedilen mortalite oranları ise %40-50'lere ulaşabilmektedir (46-48).

### **Akut Dissemine Kandidoz**

kandidozun bu formu daha çok sitotoksik kemoterapiye veya alta yatan hematolojik maligniteye bağlı nütropeni gelişen hastalarda görülmektedir. Nütropenik hastaların çoğu invazif kandidozun bu şeklinin önemli bir klinik bulgusu olarak göze çarpan eritematöz veya hemorajik, palpe edilebilen bir döküntüye sahiptir ve bu lezyonlar küçük damarlardaki vaskülite bağlıdır (30).

### **Kronik Dissemine Kandidoz (Hepatosplenik Kandidoz )**

Kronik dissemine kandidoz kemoterapiye bağlı nütropeni gelişen ve nütropenik dönemde invazif kandidozu olan hastalarda ortaya çıkar. Nütropeniden çıkış döneminde bu hastalarda subfebril ateş, sağ üst kadranda ağrı, sıklıkla ağrılı bir hepatomegali, splenomegali ve alkalen fosfataz düzeylerinde artış mevcuttur. Radyolojik olarak karaciğer, dalak, böbrek veya nadiren akciğerlerde birden fazla fokal lezyon vardır. Bu klinik tabloların yanı sıra enfektif endokardit, vertebral osteomyelit ve diskrit, endoftalmit şeklinde karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak menenjit, septik artrit, tenosinovit, izole olarak böbreklerin tutulumu ve pnömoni şeklinde de bir klinik tablo olabilir (30,31).

### **TANI**

İnvazif kandidozun tanısı zordur, çünkü semptomlar sıklıkla belli belirsizdir ve laboratuvar testleri çok güvenilir değildir. İnvazif kandidozlu hastaların ancak %50'sinde kan kültürleri pozitifdir ve hastaların %15-40'ında tanı ante-mortem kesinleşir (49,50). Kan ve diğer steril vücut bölgeleri

dışındaki kültürler özgül değildir ve enfeksiyonun geç döneminde pozitif olabilirler (40). Kan kültüründe kandida üremesi enfeksiyon olarak kabul edilir. Kandideminin kaynağı derin yerleşimli enfeksiyonun hematojen yayılımından, kateter ile ilişkili enfeksiyondan veya gastrointestinal sistemden translokasyon sonucu olabilir. Bu nedenle kandidemisi olan hastalarda enfeksiyon odağı aranmalıdır. En sık intravasküler kateterler, septik tromboflebit ve intraabdominal odaklar enfeksiyon kaynağı olarak saptanır. Buna ilave olarak kandidemi sonucu endoftalmit, enfektif endokardit, hepatosplenik kandidoz ve artrit gibi yeni odaklar oluşabilir (30,51). Kandidemilerde, kandida endoftalmiti ile uyumlu lezyonların görülme oranı değişkenlik göstermektedir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Kılavuzu'nda tüm kandidemili hastalarda komplikasyonların saptanması açısından en az 1 kez oftalmolojik muayene önerilmektedir (52).

Balgam ve diğer alt solunum yolu örnekleri kültürlerinden *Candida spp.* üremesinin tanı değeri oldukça tartışmalıdır. Orofarenks ve gastrointestinal kanalda kolonize olan kandidalar solunum yollarına yayılabilir ve sonuçta alveollere ulaşabilir. Bundan dolayı endobronşial örnekler pozitif olduğu halde pnömoniye ait klinik veya patolojik bulgu saptanamaz. Bronkoskopik yöntemlerle alınan alt solunum yolu örneklerinin kantitatif kültürlerinin pozitif olması pulmoner kandidoz tanısı için güvenilir değildir (53,54).

### **Kandida Türlerinin Dokuda Histopatolojik Görünümü**

Kandida türleri doku kesitlerinde maya hücresi ve psödohifler ya da sadece maya hücreleri şeklinde görülürler. *Candida albicans* diğer mayalardan, maya hücreleri yanında hif ve/veya psödohiflerin de görülmesi ile ayrılır. *Candida glabrata* genellikle daha küçük (2-5 µm), oval hücreler şeklindedir ve hifler görülmez (1).

## Kandidozların Serolojik Tanısı

Özellikle invazif kandidozların klinik ve mikrobiyolojik tanısında yaşanan sorunlar kültür dışındaki tanı yöntemlerinin geliştirilmesini hızlandırmıştır (1,54,55). Son yıllarda hasta serumu ve vücut sıvılarında kandida antijen ve antikörlerini ( $\beta$ -glukan, mannan antijeni, mannan antikoru), metabolitlerini ve hücre duvarı komponentlerini saptayan testler geliştirilmiştir. Bu testler özel hasta gruplarında fungeminin doğrulanmasında yardımcıdırlar (55-57). Kan kültürü, YBÜ'nde yatan hastalarda kandidemi saptanmasında hematolojik maligniteli hastalara göre daha etkili gibi gözükmektedir. Bu nedenle hematolojik maligniteli hastaların kandidemi tanısında kültür dışı yöntemlerden yararlanma olasılığı daha fazladır (55).

## TEDAVİ

Tedavide flukonazol, amfoterisin B ve lipozomal bileşikleri kullanılmaktadır. Son yıllarda kaspofungin ve vorikonazol de tedavi alanına girmiştir. Etkili bir antifungal tedavinin uygulanmasındaki gecikmenin kandidemi ile ilişkili ölüm oranlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (58). Santral venöz kateteri olan, çoklu antimikrobiyal ilaç kullanımı ve herhangi bir anatomik bölgesinde kandida kolonizasyonu olan YBÜ hastalarının kandidemi riski yüksektir ve erken ampirik tedaviden fayda görebilirler. Kolonizasyonun (özellikle de birçok alanda) bir risk faktöründen başka bir şekilde ele alınmaması gerektiği ve kendi başına tedavi gerektiren bir durum olmadığı açıkça anlaşılmalıdır.

İnvazif kandidoz şüphesinde veya kanıtlanmış enfeksiyonun tedavisi için antifungal seçiminde aşağıdaki sorulara mutlaka yanıt aranmalıdır (52).

- 1.Hasta yakın zamanda azol grubu antifungal almış mı?
- 2.Hastanın bulunduğu klinikte en sık karşılaşılan kandida türleri nelerdir?
- 3.Hastanın bulunduğu klinikteki antifungal duyarlılık durumu?
- 4.Hastanın yandaş hastalığı ve altta yatan hastalığı var mı?

- 5.Hastanın hemodinamik açıdan durumu? Stabil mi?
- 6.Organ tutulumunu destekleyen klinik bulgusu var mı?
- 7.Hastanın herhangi bir antifungal ilaca entoleransı var mı?
- 8.Antifungal ilacın farmakokinetiğini etkileyecek organ yetmezliği var mı?

Bu sorulara verilecek yanıtlar, hasta için en uygun antifungal ajanın seçilmesine yardımcı olacaktır. *C. krusei*'nin flukonazole dirençli olduğu, *C. glabrata*'da flukonazol direnci görülebileceği ve duyarlılığın da doza bağlı olduğu, *C. lusitaniae*'nin ise amfoterisin B'ye dirençli olabileceği unutulmamalıdır (52).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Kandidemi İnsidansının Hesaplanması

Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (UÜ SUAM) 894 yataklı üçüncü basamak bir eğitim hastanesidir. Hastanemizde kandidemi görülme sıklığını ve kandidemilerde tür dağılımını belirlemek amacıyla 1 Ocak 1996-31 Ekim 2006 tarihleri arası mikolojik olarak dökümanete edilmiş olgular laboratuvar kayıtlarından saptandı. Çalışma kapsamındaki bu 12 yıllık süreçte hastanemizde yatan hastaların yıllara göre sayısı ve toplam yatış günleri ise hastane bilgi işlem merkezinden alındı. Kandidemi insidansı toplam kandidemili hasta sayısının 1000 yatan hasta sayısı ve 10000 hasta gününe oranlanması ile hesaplandı. 12 yıllık süreç, karşılaştırmanın daha kolay yapılacağı düşünülerek 6 yıllık ikişer periyoda ayrıldı (1996-2001 ve 2002-2007) ve periyodlar arasında gerek görülme sıklığı gerekse tür dağılımı açısından fark olup olmadığına ki-kare testi ile bakıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

### Kandidemilerde Risk Faktörlerinin Analizi

Çalışmamızda erişkin hastalarda ( $\geq 18$  yaş) risk faktörleri değerlendirildi. Çalışma dönemi içinde nozokomiyal (hastaneye yatıştan 48 saat sonra) kandidemi gelişmiş hastalar arasından dosya bilgilerine tam ulaşılan ve bire bir (1 hasta-1 kontrol) uygun kontrol sağlanan 256 erişkin hasta risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Toplam 256 hasta ve kontrol grubu hastalar tarama formunda belirtilen tüm bilgiler ve risk faktörleri açısından tarandı (tablo 5).

UÜ-SK tarafından belirlenen “Hasta bilgilerine ve materyaline dayalı tıbbi araştırma kurallarına uygun olarak etik kurul” onayı alındı. Çalışmamızda

kandidemi için risk faktörleri hasta-kontrol (1 hasta-1 kontrol) şeklinde incelendi. Kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alındı:

- Aynı yıl hastaneye başvuru,
- $\pm 10$  yaş farkı,
- Cinsiyet benzerliği,
- Altta yatan benzer hastalık,
- Kandidemi saptandığı andaki hastanın yatış süresine yakın yatış süresi,
- Mümkünse aynı cerrahi prosedür uygulanmış hastalar.

Kandidemisi olan hastalarda altta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için; klinik hastalarında Charlson indeksi, cerrahi durumu belirlemek için Amerikan Anestezi Topluluğu skorlaması (American Society of Anesthesia-ASA) ve yoğun bakım hastalarında fizyolojik durum ve kronik hastalıklar skorlaması (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-APACHE II) ile hastalar değerlendirildi (59,60). Laboratuvar incelemeleri açısından; hastalar için ilk pozitif kan kültürünün alındığı güne ait laboratuvar değerleri esas alındı. Kontrol grubunda ise yattığı dönemdeki en kritik laboratuvar değeri çalışmaya alındı. Kandidemi hastalarında ilk pozitif kan kültüründen önceki antiasit ve transfüzyon sayısı alınırken, kontrol hastaları için yattığı süre içerisindeki antiasit kullanımı ve transfüzyon sayısı alındı. Kandidemi gelişiminden önceki 3 aylık dönemde uygulanan cerrahi prosedürler risk faktörü olarak kabul edildi (61). Nozokomiyal enfeksiyon tanımı Center for Disease Control and Prevention'ın (CDC) tanımları doğrultusunda belirlendi (62).

Ayrıca; başlanan antifungal tedavinin cinsi, başlanma zamanı (üreme saptandıktan kaç gün sonra/kan kültürü alındıktan kaç gün sonra) hangi antifungal tedavinin başlandığı, antifungal ilaç dozu incelendi. Kandidemi gelişiminden sonraki ilk 30 gün içindeki mortalite oranları, kandidemi etkeninin türü not edildi. Kontrol hastalarında ise hastane mortalite verileri temel alındı.

Antifungal tedavinin uygun olmaması için aşağıdaki iki kriterden birinin varlığı yeterli bulundu:

1. *C. krusei*'ye bağlı kandidemide flukonazol kullanılmış olması,
2. Renal ve hepatik fonksiyonları normal olan hastalarda flukonazol dozunun günlük olarak 400 mg'ın altında olması.
3. Antifungal tedavi verilmemesi (tablo 5).

Tablo-5: Klinik ve laboratuvar parametreleri

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

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

## **İstatistiksel Analiz**

Kandidemilerde risk faktörlerinin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago II.) istatistiksel analiz programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama–standart sapma–standart hata–min/maks. ve ortanca değerleri ile birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu araştırmak için tek örnekler Kolmogorov–Smirnov testi kullanıldı. Test sonucunda normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında bağımlı örneklem t testi, gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxin-sıra toplam test ve gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada; kandidemi grubunu etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmış risk faktörleri p değerleri OR değerleri ve güven sınırları ile birlikte verildi. Çalışmada genel olarak  $p < 0.05$  değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **Kandidemi Gelişen Hastalarda Kolonizasyonun Değerlendirilmesi**

1 Kasım 2006-30 Ocak 2008 tarihleri arasında UÜ SUAM erişkin kliniklerinden gönderilen kan kültürlerinde kandida üremesi olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Gönüllü hastalardan ya da velayet veya vesayet altında bulunanların veli veya vasilerinden onamları alındı. Tüm bu hastalarda kandidemi tanısı konduğunda farklı anatomik bölgelerden kandida kolonizasyonunu saptamak için kültür alındı. Rektal sürüntü, idrar, orofarenks sürüntüsü, bayan hastalardan vajinal sürüntü, entübe ise trakeal aspirat (TAS), varsa balgam, dren, dekübit ve yara kültürleri alındı. Geleneksel yöntemler ile tür tayini ve kandidemi etkeni ile kolonize olan aynı türler arasında moleküler benzerlik karyotipleme ile değerlendirildi. Pittet ve ark. (40) tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi (kandida üremesi olan



anatomik bölge sayısı/kültür alınan anatomik bölge sayısı) prospektif hastalarda tarama kültür sonuçlarına göre hesaplandı. Eşik değer olarak  $\geq 0.5$  alındı.

Kandidemi etkeni ile tür düzeyinde benzerliği bulunan anatomik bölgeler için Pittet indeksi hesaplandı. Daha sonra tür düzeyinde benzer bulunan hastalara yapılan karyotipleme sonucunda moleküler olarak benzer olan kolonizasyonlar için Pittet indeksi hesaplaması tekrarlandı.

### **Kandida İzolasyonu ve İdentifikasyonu**

Kan kültüründen kandida izolasyonu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Laboratuvarında (BACTEC 9240 Becton Dickinson, INC, Sparks, MD, kan kültür sistemi) yapıldı. Üreme saptandıktan sonra saf kültür olarak elde edilen mayalar, çimlenme deneyi, mısır unu-Tween 80 agardaki mikroskopik görünümleri, kromojenik besiyerindeki koloni rengi ve API-32C system (Bio-Merieux, Fransa) kiti kullanılarak tür düzeyinde adlandırıldı.

Kolonizasyon saptamak için alınan örnekler Brain-Heart-Agar (BHA), Inhibitory-Mold Agar (IMA), E-Sabouraud-Dekstroz-Agar (E-SDA), kromojenik besiyerine ekim yapıldı. Örneklerden izole edilen kandida kökenleri koloni morfolojisi, çimlenme borusu testi, klamidospore oluşumu ve karbonhidrat asimilasyon testleri (API32 C; Biomerieux, Fransa) ile tür düzeyinde tanımlandı.

### **Moleküler Benzerlik**

Kandidemi etkeni ile aynı türe ait kolonize olan izolatlar arasında moleküler benzerliği araştırmak için Pulsed-Field Jel Elektrofrezisi (PFGE); değişken alanlı jel elektrofrezisi kullanılarak karyotipleme yapıldı (63).

## DNA Hazırlığı

Kandida kökenleri YEPD agarda (%2 glukoz, %1 yeast extract, %2 Bacto-peptone [Difco], %1.6-1.8 agar) 37°C de 48 saat inkübasyon sonunda YEPD sıvı ortamına (%2 glukoz, %1 yeast extract, %2 Bacto-peptone [Difco]) tek koloni pasajı yapıldı. 16-18 saat çalkalamalı inkübatörde inkübasyon sonrasında, 10 ml 50 mM EDTA (pH 7.5) ile iki kez yıkama yapıldı. 1 ml 50 mM Tris-HCL (pH 7.5) ile süspanse edildikten sonra spektrofotometrik yöntemle hücre dansite değerleri belirlendi. 80 µl maya süspansiyonu, 30 µl lyticase (Sigma, St. Louis, MO) ve 300 µl %1 low-melting-agarose (FMC BioProducts, Hercules, CA) karıştırılarak jel blokları oluşturuldu. Bir saat dondurulduktan sonra jel blokları 2.5 ml enzim tampon [10 mM Tris-HCL-(pH 7.5), 50 mM EDTA, %7.5 β-mercapthoethanol-SIGMA] içine alındı. 16-18 saat 37°C de nazikçe çalkalamalı etüvde inkübe edildi. Tampon çözelti uzaklaştırıldıktan sonra Proteinaz K tampon [25 mM EDTA, 10 mM Tris-HCL (pH 8.3), %0.07 sodium dodecyl sulfat (SDS) , 0.2 mg/ml proteinase K; Invitrogen, Carlsbad, CA] 16-18 saat 50-55°C'de inkübe edildi. Son olarak en az 2 kez 25-30 ml 50 mM sodium-EDTA (pH 9.0) ile yıkandı. Oluşturulan bu bloklar 50 mM sodium-EDTA (pH 9.0) tampon çözeltide +4°C'de saklandı (29, 63-65).

## Pulse - Field Gel Electrophoresis (PFGE)

Kandida kromozomlarının elektroforetik ayırımı CHEF DRII (Bio-Rad, USA) sistemi kullanılarak kaynaklarda tanımlanmış impuls parametrelerine göre çalışıldı (63-65). Elektroforez işlemi kromozomal grade agarose jelde (SeaKem GTG agarose; FMC BioProducts) 0.5xTBE tampon çözelti içinde yapıldı (0.089 M Tris, 0.089 M boric acid, 0.0025 M EDTA, pH 8.0) (örneğin: *C.parapsilosis*, 14°C, 4 V/cm'lik gerilimle, başlangıç impuls süresi 90 sn bitiş impuls süresi 325 sn 48.5 saat)

0.5 mg/L ethidium bromide ile 30 dakika boyandı ve 60 dakika distile su ile yıkama sonrasında 354 nm UV ışıkta görüntüledi.

## BULGULAR

### Kandidemi İnsidansı

12 yıllık çalışma döneminde hastanemizde 743 hastada kandidemi geliştiği görüldü. 1996 yılı 1000 yatan hasta başına 3.559 ile en fazla hastanın olduğu yıl, 2004 yılı ise 1000 hasta başına 1.421 ile en düşük yıl olarak tespit edildi. 10000 hasta gününe saptanan kandidemi oranları da aynı yıllarda en yüksek ve düşük değerlerdeydi.

Kandidemi insidansı 1996-2001 tarihleri arasında ortalama 1000 yatan hasta başına 2.194 iken 2002-2007 döneminde 1.685 idi ve 2002-2007 döneminde 1000 hasta başına 0.509 azalma saptandı ( $p<0.001$ ). 10000 hasta gününe göre kandidemi insidansında iki dönem arasında 10000 hasta gününe 0.302 oranında azalma saptandı ( $p<0.001$ ).

1996 yılında kandidemi insidansı ortalama 1000 yatan hasta başına 3.559 ve 10000 hasta gününe 5.374 ile diğer yıllara göre daha yüksekti ve aradaki fark anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Diğer tüm yıllar arasında ise 1000 hasta yatışına ve 10000 hasta gününe insidans oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 6 ve 7).

Tablo-6: 1996–2001 yılları arasında hastanemizdeki kandidemi oranları

Yıl	Kandidemi erişkin-çocuk	Yatan Hasta Sayısı erişkin-çocuk	Yatılan Gün Sayısı erişkin-çocuk	Kandidemi / Yatan Hasta Sayısı (1/1000) erişkin-çocuk	Kandidemi / Yatılan Gün Sayısı (1/10000) erişkin-çocuk
1996	67	18823	124678	3.559	5.374
1997	47	24825	167830	1.893	2.800
1998	51	26845	189711	1.900	2.688
1999	56	26493	196193	2.114	2.854
2000	54	29842	219283	1.810	2.463
2001	75	32724	253801	2.292	2.955
Toplam-Ortalama	350	159552	1151496	2.194	3.039

Tablo-7: 2002–2007 yılları arasında hastanemizdeki kandidemi oranları

Yıl	Kandidemi erişkin-çocuk	Yatan Hasta Sayısı erişkin-çocuk	Yatılan Gün Sayısı erişkin-çocuk	Kandidemi / Yatan Hasta Sayısı (1/1000) erişkin-çocuk	Kandidemi / Yatılan Gün Sayısı (1/10000) erişkin-çocuk
2002	59	30602	187658	1.928	3.144
2003	59	38974	241835	1.514	2.440
2004	59	41530	247213	1.421	2.387
2005	87	42987	265625	2.024	3.275
2006	62	41307	257319	1.501	2.409
2007	67	37772	236446	1.774	2.834
Toplam-Ortalama	393	233172	1436096	1.685	2.737

1996-2001 tarihleri arasında toplam 350 kandidemi etkeninin türlere göre dağılımı ve yüzdeleri tablo 8'de verilmiştir. *C. albicans* %39.1 oranında en sık kandidemi etkeni idi.

2002-2007 yılları arasında da *C. albicans* (%50) toplam hastalar içerisinde en sık kandidemi etkeni idi. 2002-2007 tarihleri arasında toplam 393 kandidemili hasta vardı ve erişkin/çocuk her iki hasta grubunda da 9'ar hastada 2 ayrı etkene bağlı kandidemi tablosu saptandı. İzole edilen 411 kandidemi etkeninin tür dağılımı yıllara göre tablo 8 ve 9'da verilmiştir.

Tür dağılımının iki dönem arasındaki farklılığı incelendiğinde 1996-2001 döneminde non-*C. albicans* oranı %60.9 (p=0.008) daha yüksek iken 2002-2007 tarihleri arasında bu oran *C. albicans* % 50.2 lehine artmış olarak tespit edildi ve 2. dönemdeki *C. albicans* ve non-*C. albicans* oranları arasındaki fark anlamlı değildi (tablo 8 ve 9).

Tablo-8: 1996-2001 yılları arasında saptanan kandidemi etkenlerinin dağılımı

	Erişkin (n)	Çocuk (n)	Toplam (%)
<i>C. albicans</i>	78	59	137(39.1)
<i>C. parapsilosis</i>	68	27	95(27.1)
<i>C. krusei</i>	3	34	37(10.6)
<i>Candida spp.</i>	17	12	29(8.3)
<i>C. tropicalis</i>	15	12	27(7.7)
<i>C. glabrata</i>	8	3	11(3.1)
<i>C. kefyr</i>	6	1	7(2)
<i>C. pelliculosa</i>	0	2	2(0.6)
<i>C. lusitaniae</i>	1	0	1(0.3)
<i>C. guilliermondii</i>	1	0	1(0.3)
<i>C. zeylanoides</i>	1	0	1(0.3)
<i>C. lipolytica</i>	0	1	1(0.3)
<i>C. inconspicua</i>	0	1	1(0.3)
Toplam/Ortalama	198	152	350(100)

Tablo-9: 2002-2007 yılları arasında saptanan kandidemi etkenlerinin dağılımı

	Erişkin (n)	Çocuk (n)	Toplam (%)
<i>C. albicans</i>	140	66	206(50.2)
<i>C. parapsilosis</i>	58	45	103(25.1)
<i>C. tropicalis</i>	22	3	25(6)
<i>C. krusei</i>	11	5	16(4)
<i>C. glabrata</i>	10	6	16(4)
<i>C. kefyr</i>	11	1	12(2.9)
<i>Candida spp.</i>	8	4	12(2.9)
<i>C. guilliermondii</i>	5	3	8(1.9)
<i>C. lipolytica</i>	1	4	5(1.2)
<i>C. pelliculosa</i>	0	4	4(0.9)
<i>C. dubliniensis</i>	2	0	2(0.5)
<i>C. inconspicua</i>	0	1	1(0.2)
<i>C. lusitaniae</i>	0	1	1(0.2)
Toplam/Ortalama	268	143	411(100)

Çalışmamızda risk faktörlerinin analizi erişkin hastalar için yapıldığından, insidans erişkin hastalarda ayrı olarak da değerlendirildi. 2002-2007 yıllarına ait 1000 hasta başına ve 10000 hasta yatış gününe yıllık oranları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo-10: 2002-2007 yılları arasında erişkin hastalardaki kandidemi oranları

Yıl	Kandidemi	Yatan Hasta Sayısı	Yatılan Gün Sayısı	Kandidemi / Yatan Hasta Sayısı (1/1000)	Kandidemi / Yatılan Gün Sayısı (1/10000)
2002	39	26662	157273	1.463	2.480
2003	36	34101	203259	1.056	1.771
2004	43	36024	203420	1.194	2.114
2005	55	36985	218163	1.487	2.521
2006	41	35543	215729	1.154	1.901
2007	45	32406	192717	1.388	2.335
Toplam/Ortalama	259	169315	1190561	1.530	2.175

457 erişkin kandidemili hastanın 9'unda polimikrobiyal enfeksiyon vardı. *C. albicans* en sık kandidemi etkeni iken, *C. parapsilosis* en sık karşılaşılan ikinci tür olarak saptandı. Erişkin hastalarda *C. albicans* 2002-2007 döneminde 1996-2001 dönemine göre %13 (p=0.006) oranında bir artışa sahipken, *C. parapsilosis*'te %12 (p=0.002) oranında azalma saptanmıştır. 1996-2001 yılları arasında *C. dubliniensis* hiç izole edilmezken, diğer türlerde iki dönem arasında anlamlı artış ya da azalma tespit edilmemiştir (tablo 11).

Tablo-11: Erişkin kandidemili hastalarda kandida türlerinin dağılımı

(1996-2001)	n (%)	(2002-2007)	n (%)
<i>C. albicans</i>	78(39)	<i>C. albicans</i>	140(52)
<i>C. parapsilosis</i>	68(34)	<i>C. parapsilosis</i>	58(22)
<i>Candida spp.</i>	17(9)	<i>C. tropicalis</i>	22(8)
<i>C. tropicalis</i>	15(8)	<i>C. krusei</i>	11(4)
<i>C. glabrata</i>	8(4)	<i>C. kefyr</i>	11(4)
<i>C. kefyr</i>	6(3)	<i>C. glabrata</i>	10(3.8)
<i>C. krusei</i>	3(2)	<i>Candida spp.</i>	8(3)
<i>C. lusitanae</i>	1(1)	<i>C. guilliermondii</i>	5(2)
<i>C. guilliermondii</i>	1(1)	<i>C. dubliniensis</i>	2(1)
<i>C. zeylanoides</i>	1(1)	<i>C. lipolytica</i>	1(0.4)
Toplam	198 (100)	Toplam	268 (100)

Erişkin YBÜ'nde 1996-2001 yılları arasında *C. parapsilosis* %40 oranında en sık etken iken, 2002-2007 yıllarında *C. albicans* en sık etken olarak tespit edilmiştir. *C. albicans* 2002-2007 döneminde 1996-2001 dönemine göre %20.9 (p=0.003) oranında bir artışa sahip iken, *C.parapsilosis* için %15,2 (p=0.0015) oranında bir azalma saptanmıştır (tablo 12).

Tablo-12:1996-2007 yılları arasında YBÜ'nde yatan erişkin kandidemili hastalarda tür dağılımı

(1996-2001)	n (%)		(2002-2007)	n (%)
<i>C. parapsilosis</i>	35(38.9)		<i>C. albicans</i>	42(55.3)
<i>C. albicans</i>	31(34.4)		<i>C. parapsilosis</i>	18(23.7)
<i>Candida spp.</i>	10(11.1)		<i>C. tropicalis</i>	8(10.6)
<i>C. tropicalis</i>	5(5.7)		<i>C. krusei</i>	2(2.6)
<i>C. glabrata</i>	4(4.4)		<i>C. glabrata</i>	2(2.6)
<i>C. kefir</i>	2(2.2)		<i>C. kefir</i>	2(2.6)
<i>C. guilliermondii</i>	1(1.1)		<i>C. lipolytica</i>	1(1.3)
<i>C. lusitania</i>	1(1.1)		<i>C. guilliermondii</i>	1(1.3)
<i>C. krusei</i>	1(1.1)			
Toplam	90(100)			76(100)

### Kandidemilerde Risk Faktörleri

Çalışmaya alınan 256 hasta ve kontrol hastalarının demografik özellikleri tablo 13'de gösterilmiştir. Hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri benzer olarak bulundu. Yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalıklar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. 30 günlük mortalite kandidemili hastalarda daha yüksek idi (p<0.001) (tablo 13 ve 14).



Tablo-13: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=256)	Kontrol (n=256)	Toplam (n=512)	P
Yaş (Ort ±SD)	50.28 ±31.41	49.08 ( ±17.09)	49.68 ± 25.27	AD
Cinsiyet	149 E (% 58.2)	149 E (% 58.2)	298 E (%58.2)	AD
	107 K (% 41.8)	107 K (% 41.8)	214 K (%41.8)	AD
Yattığı Klinik / YBÜ	137 (%53.5)	155 (%60.5)	292 (%57.0)	AD
Yattığı Klinik /Dahili Klinik	91 (%35.5)	89 (%34.8)	180 (%35.2)	AD
Yattığı Klinik /Cerrahi Klinik	28 (%10.9)	12 (%4.7)	40 (%7.8)	AD
Serebrovasküler Hastalık	16 (%6.3)	19 (%7.4)	35 (%6.8)	AD
KOAH ve diğer AC Hast.	15 (%5.9)	19 (%7.4)	34 (%6.6)	AD
KKY/ Koroner Arter Hastalığı	19 (%7.4)	25 (%9.8)	44 (%8.6)	AD
Enfeksiyon (kandidemi dışında)	32 (%12.5)	37 (%14.5)	69 (%13.5)	AD
Karaciğer Hastalığı	4 (%1.6)	0 (% 0.0)	4 (%0.8)	AD
Travma	28 (%10.9)	19 (%7.4)	47 (%9.2)	AD
Yanık	18 (%7.0)	17 (%6.6)	35 (%6.8)	AD
Mortalite (30 gün)	128 (%50.0)	36 (%14.1)	164 (%32.0)	<0.001

E:Erkek K:Kadın AD: Anlamlı Değil YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo-14: Kandidemili hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı

Yattığı Klinik	Hasta (n) (%)
Dahili YBÜ	48(18.7)
Cerrahi YBÜ	89(34.8)
Dahili Klinik	91(35.6)
Cerrahi Klinik	28(10.9)
Toplam	256(100)

Kandidemili hastalar için risk faktörlerinin tek değişkenli analizinde; transfüzyon (p=0.026), kandidüri varlığı (p=0.001), antiasit kullanımı (p<0.001), santral venöz kateter varlığı (p=0.008), total paranteral beslenme (p<0.001), nazogastrik sonda varlığı (p=0.016) ve hastalarda kandidemi dışındaki nozokomiyal enfeksiyon varlığı (p<0.001) kandidemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ventilator desteği (p=0.016), batin cerrahisi varlığı (p=0.046), hastaların sepsis tablosunda olması (p<0.001) ve nabız dakika sayısının yüksek olması (p<0.001) anlamlı

bulunan diğ er risk faktörleri idi. Tek de ğ işkenli analizde anlamlı bulunan tüm risk faktörleri tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Kandidemili hastalar ve kontrol grubu hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=256)	Kontrol (n=256)	Toplam (512)	p
APACHE II (Ort $\pm$ SD)	20.9 $\pm$ 17	14.6 $\pm$ 12.5	17.7 $\pm$ 15.3	<0.001
APACHE II $\geq$ 20*	123(%48.0)	91(%35.5)	214(%41.8)	0.004
Charlson (Ort $\pm$ SD)	2.66 $\pm$ 2.49	1.99 $\pm$ 1,95	2.33 $\pm$ 2.26	0.01
Charlson $\geq$ 4	65 (%25.4)	38 (%14.8)	103 (%20.1)	0.004
Batın Cerrahisi Varlığı	92 (%35.9)	71 (%27.7)	163 (%31.8)	0.046
NDS (Ort $\pm$ SD)	102.7 $\pm$ 16.9	96.8 $\pm$ 16.1	99.8 $\pm$ 16.8	<0.001
Nozokomiyal Enfeksiyon	230 (%89.8)	172 (%67,2)	402 (%78.5)	<0.001
Sepsis	207 (%80.9)	166 (%64.8)	373 (%72.9)	<0.001
SVK Varlığı	230 (%89.8)	208 (%81.3)	438 (%85.5)	0.008
TPN Vesteği	140 (%54.7)	93 (%36.3)	233 (%45.5)	<0.001
NG Sonda Varlığı	162 (%63.3)	135 (%52.7)	297 (%58.0)	0.016
Ventilatör Desteği	120 (%46.9)	98 (%38.3)	218 (%42.6)	0.049
Kateter Çekilimi	169 (%66.0)	123 (%48.0)	292 (%57.0)	0.004
Transfüzyon	209 (%81.6)	188 (%73.4)	397 (%77.5)	0.026
Antiasit Kullanımı	193 (%75.4)	153 (%59.8)	346 (%67.6)	<0.001
Kandidüri Varlığı	50(%19.5)	24 (%9.4)	74 (%14.5)	0.001

TPN: Total Parenteral Nutrisyon, NG: Nazogastrik, SVK: Santral Venöz Kateter,  
NDS: Nabız Dakika Sayısı

\*Çalışmalarda kullanılan eşik değer

Tek de ğ işkenli analizde anlamlı bulunan de ğ işkenler çok de ğ işkenli analiz ile değerlendirildiğinde APACHE II skorunun  $\geq$ 20 (OR, 2.375; %95 CI 1.135-4.969, p=0.02) ve Charlson indeksinin  $\geq$ 4 (OR, 2.201; %95 CI, 1.263-3.836, p=0.005) olması kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Nozokomiyal enfeksiyon varlığı tüm kandidemi hastaları (OR, 5.165; %95 CI, 2.863-9.318, p<0.001) için anlamlı bulundu. Total parenteral beslenme (TPN) (OR, 1.637; %95 CI 1.020-2.552, p=0.035), kandidüri varlığı (OR, 2,43; %95 CI 1,342-4,405, p=0.003), antiasit kullanımı (OR, 1.813; %95 CI, 1.138-2.751, p=0.009) anlamlı bulunan diğ er bağımsız risk faktörleriydi.

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kandidemi gelişimi açısından risk faktörlerini tek değişkenli analizle incelediğimizde; ventilatör desteğinde olma ( $p<0.001$ ), total parenteral beslenme ( $p=0.009$ ), kandidüri varlığı ( $p=0.001$ ) ve nazogastrik sonda varlığı ( $p=0.044$ ) kandidemi gelişimi için anlamlı risk faktörü olarak tespit edildi. Hastalarda sepsis gelişimi ( $p<0.001$ ) ve kandidemi haricinde nozokomiyal bir enfeksiyon varlığı ( $p<0.001$ ), kandidemi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm risk faktörleri tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: YBÜ'nde yatan kandidemili hastalarda risk faktörleri

	Hasta (n=137)	Kontrol (n=155)	Toplam (n=292)	p
APACHE II (Ort ± SD)	31.30 ± 14,15	19.96 ± 11.9	25.28 ± 14.17	<0.001
APACHE II ≥20*	109 (%79.6)	83 (%53.5)	192 (%65.8)	<0.001
Üre (Ort ± SD)	75.92 ± 71.41	69.13 ± 61.18	72.31 ± 66.15	0.032
Kreatinin (Ort ± SD)	1.07 ± 1.14	1.00 ± 0.83	1.03 ± 0.98	0.016
AST (Ort ± SD)	97.20 ± 177.91	163.83 ± 560.21	132.57 ± 426.59	0.008
Nozokomiyal Enfeksiyon	133 (%97.1)	95 (%61.3)	228 (%78.1)	<0.001
Sepsis	121 (%88.3)	97 (%62.6)	218 (%74.7)	<0.001
TPN Desteği	86 (%62.8)	73 (%47.1)	159 (%54.5)	0.009
Trakeostomi/Endotrake.	103 (%75.2)	87 (%56.1)	190 (%65.1)	<0.001
NG Sonda Varlığı	120 (%87.6)	121 (%78.1)	241 (%82.5)	0.044
Ventilatör	105 (%76.6)	88 (%56.8)	193 (%66.1)	<0.001
Kateter Çekilimi	104 (%75.9)	90 (%58.1)	194 (%66.4)	0.001
Kandidüri Varlığı	34 (%24.8)	16 (%10.3)	50 (%17.1)	0.001

TPN: Total Parenteral Nutrisyon, NG: Nazogastrik

\*Çalışmalarda kullanılan eşik değer

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler için çok değişkenli analiz yapıldığında kandidüri varlığı (OR, 2.306; %95 CI, 1.141-4.659,  $p=0.02$ ) ve nozokomiyal enfeksiyon varlığı (OR, 16.116; %95 CI, 5.840-44.476,  $p<0.001$ ) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Tablo 17'de onkolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi için tek değişkenli analizde saptanan risk faktörleri verilmiştir.

Tablo-17: Onkolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi için risk faktörleri

	Hasta (n=86)	Kontrol (n=77)	Toplam (n=163)	p
Charlson (Ort ± SD)	5,23 ± 2,35	3.78 ± 2.11	4.55 ± 2.35	<0.001
Charlson ≥4	59 (%68.6)	31 (%40.3)	90 (%55.2)	<0.001
Batın Cerrahisi Varlığı	50 (%58.1)	33 (%42.9)	83 (%50.9)	0.051
NDS (Ort ± SD)	102.90 ± 19.53	96.70 ± 17.10	99.97 ± 18.63	0.011
Nozokomiyal Enfeksiyon	73 (%84.9)	46 (%59.7)	119 (%73.0)	<0.001
Sepsis	69 (%80.2)	45 (%58.4)	114 (%69.9)	0.003
SVK Varlığı	74 (%86.0)	50 (%64.9)	124 (%76.1)	0.002
TPN Desteği	57 (%66.3)	33 (%42.9)	90 (%55.2)	0.003
Üriner Kateter	58 (%67.4)	38 (%49.4)	96 (%58.9)	0.025
Transfüzyon	68 (%79.1)	47 (%61.0)	115 (%70.6)	0.012
Antiasit Kullanımı	65 (%75.6)	30 (%39.0)	95 (%58.3)	<0.001

TPN: Total Parenteral Nutrisyon, SVK: Santral Venöz Kateter, NDS: Nabız Dakika Sayısı

Onkolojik malignitesi olan hastalarda nozokomiyal enfeksiyon varlığı (OR, 4.925; %95 CI, 1.867-2.995, p=0.001), antiasit kullanımı (OR, 3.449; %95 CI, 1.516-7.844, p=0.003) ve Charlson indeksinin ≥4 olması (OR, 3.214; %95 CI, 1.410-7.323, p=0.05) bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Onkolojik maligniteli hastalardaki kandidemi etkenlerinin türlere göre dağılımı tablo 18'de verilmiştir. Bu hastalarda da *C. albicans* en sık izole edilen tür olarak saptandı.

Tablo-18: Onkolojik malignitesi olan kandidemili hastalarda kandida türlerinin dağılımı

	n (%)
<i>C. albicans</i>	49(55)
<i>C. parapsilosis</i>	17(19)
<i>Candida spp</i>	8(9)
<i>C. kefyr</i>	5(5)
<i>C. tropicalis</i>	4(4)
<i>C. glabrata</i>	3(3)
<i>C. krusei</i>	3(3)
<i>C. guilliermondii</i>	2(2)
Toplam	91(100)

## Mortalite İçin Risk Faktörleri

İki yüz elli altı kandidemili hastanın 128'i kandidemi tanısı aldıktan sonraki ilk 30 günde ölmüştü. Kandideminin mortaliteye katkısını irdelemek açısından ölen ve yaşıyan hastalar karşılaştırıldı. 30. gün mortalitesine göre kandidemi grubunda ölen hastaların yaş ortalaması yaşıyanlara göre daha yüksek bulundu ( $p=0.005$ ). Cinsiyet ölen ve ölmeyenler arasında farklı değildi. Üre ( $p<0.001$ ) ve kreatinin ( $p<0.001$ ) değeri ölen hasta grubunda daha yüksek saptandı. YBÜ'nde yatış ( $p=0.031$ ), batın cerrahisi varlığı ( $p=0.019$ ), APACHE II skorunun  $\geq 20$  olması ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak farklı idi. Ağır sepsis ( $p=0.006$ ), NG sonda varlığı ( $p<0.001$ ), ventilatör desteği ( $p<0.001$ ), dren varlığı ( $p=0.039$ ), diyaliz ihtiyacı ( $p=0.016$ ) ve trakeostomi/endotrakeal entübasyon varlığı ( $p<0.001$ ) anlamlı bulunan diğer risk faktörleri idi. Mortalite açısından tek değişkenli analizde anlamlı bulunan risk faktörleri tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo-19: Kandidemili hastalarda mortalite için risk faktörleri

	Mortalite yok (n=128)	Mortalite var (n=128)	Toplam (n=256)	p
Cinsiyet	Erkek 74 (%57.8)	Erkek 75 (%58.6)	Erkek 149 (%58.2)	0.899
	Kadın 54 (%42.2)	Kadın 53 (%41.4)	Kadın 107 (%41.8)	
Yaş(Ort ± SD)	44.7 ±18.0	56,8 ± 39.1	59.8 ± 31.4	0.005
APACHE II≥20 *	42 (%32.8)	81 (%63.3)	123 (%48.0)	<0.001
YBÜ Yatış Varlığı	64 (%50.0)	85 (%66.4)	149 (%58.2)	0.031
Batın Cerrahisi Varlığı	37 (%28.9)	55 (%43.0)	92 (%35.9)	0.019
Üre(Ort ± SD)	52.98 ± 49.53	81.55 ± 73.16	67.27 ± 63.97	<0.001
Kreatinin(Ort ± SD)	0.81 ± 0.50	1.26 ± 1.43	1.09 ± 1.11	<0.001
Nötropeni Var	25 (%19.5)	10 (%7.8)	35 (%13.7)	0.006
Nötropeni Yok	103 (%80,5)	118 (%92.2)	221 (%86.3)	
Ağır Sepsis	18 (%14.1)	36 (%28.1)	54 (%21.1)	0.006
Üriner Kateter	75 (%58,6)	100 (%78.1)	175 (%68.4)	0.001
Dren	36 (%28.1)	52 (%40.6)	88 (%34.4)	0.039
Trakeostomi /Endotrakeal entübasyon	44 (%34.4)	74 (%57.8)	118 (%46.1)	<0.001
NG Sonda Varlığı	65 (%50.8)	97 (%75.8)	162 (%63.3)	<0.001
Ventilatör Desteği	40 (%31.3)	80 (%62.5)	120 (%46.9)	<0.001
Diyaliz	6 (%4.7)	17 (%13.3)	23 (%9.0)	0.016
Kateter Çekilimi	97 (%75.8)	72 (%56.3)	169 (%66.0)	0.008
İnotrop Kullanımı	12 (%9.4)	46 (%35.9)	58 (%22.7)	<0.001
<i>C albicans</i>	56(%47.0)	63(%52.9)	119(%46.5)	>0.05
<i>Non-C albicans</i>	72(%52.6)	65(%47.4)	137(%53.5)	>0.05
Erken Tedavi¶	28(%15.0)	30(%16.0)	58(%32.0)	>0.05
Erken Kateter Çekilmesi¶	30(%22.0)	34(%25.0)	64(%47.0)	>0.05
Uygun Olmayan Tedavi **	22(%36.1)	39(%63.9)	61(%100)	0.001
Uygun Tedavi ***	83(%49.2)	86(%50.8)	169(%100)	>0.05

NG: Nazogastrik

\*Çalışmalarda kullanılan eşik değer

¶ İlk 2 gün

\*\*Uygun antifungal ve uygun doz/tedavi almayan hastalar

\*\*\*Uygun ve yeterli dozda tedavi alan hastalar

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan risk faktörleri için değişkenli analiz yapıldığında; ventilatör desteği (OR, 4.808; %95 CI, 1.141-20.147,

p=0.032) ve pozitif inotrop desteği (OR, 2.392, %95 CI, 1.001-5.715, p=0.05) mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

*C. albicans* ve *non-C. albicans* türlerine bağlı mortalite oranları incelendiğinde; sırasıyla %52.9 ve %47.5 olarak bulundu ve aradaki fark anlamlı değildi. *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e bağlı mortalite oranları da anlamlı farklılık göstermedi (tablo 20).

Tablo-20: Yaşayan ve ölen kandidemili hastalarda kandida türlerinin dağılımı

	Mortalite Varlığı (n)	Toplam	Mortalite (%)
<i>C. albicans</i>	63	119	52.94
<i>C. parapsilosis</i>	28	63	44.44
<i>C. tropicalis</i>	16	26	61.54
<i>Candida spp.</i>	11	23	47.83
<i>C. kefyr</i>	3	9	33.33
<i>C. krusei</i>	3	9	33.33
<i>C. guilliermondii</i>	1	3	33.33
<i>C. glabrata</i>	3	4	75
Toplam	128	256	50

Kan kültür pozitiflik süresi (kan kültürü alınmasından üreme sinyaline kadar geçen süre)  $2.56 \pm 1.42$  (ortalama $\pm$ SD) gün idi. Yaşayan hastalarda kan kültürü alınmasından üreme sinyaline kadar geçen süre  $2.52 \pm 1.37$  (ortalama $\pm$ SD) gün, ölen hastalarda ise  $2.60 \pm 1.47$  (ortalama $\pm$ SD) gün idi ve aradaki fark anlamlı değildi.

183 hastaya kan kültürü alındıktan sonra antifungal tedavi başlanmıştır. Kan kültürü sonrası tedavi başlanan 183 hastanın 86'sının kaybedildiği saptandı. Kaybedilen hastalardan 19'una kan kültürü alındığı gün tedavi başlanmıştır. Kan kültürü alınmasından 3 gün veya daha sonra tedavi başlanan hastaların 56'sı kaybedilmiştir. Tedavi süresine bağlı mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. İlk 2 gün içinde tedavi başlanan

hastalar ile 3 gün ve sonrasında tedavi başlananlar arasında mortalite açısından fark saptanmadı (tablo 21).

Tablo-21: Tedavi için geçen süre ve ölüm oranları

Kan kültürü alınmasından sonra tedavi için geçen süre (gün)	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
0•	19	33	57.6
1	1	5	20
2	10	20	50
≥3	56	125	44.8
Toplam	86	183	47

• Kültür alındığı gün

Kandidemi gelişiminden önce antifungal tedavi almakta olan 26 hasta vardı. Bu hastalarda en az 2 en fazla 20 gün önce tedavi başlanmıştı. Tedavi altında kandidemi gelişen (breakthrough kandidemi) hastalardan 10'u (%38.5) kaybedilmişti (tablo 22). Tedavi başlama süresine bağlı ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo-22: Antifungal tedavi altında iken kandidemi gelişen hasta sayısı ve ölüm oranları (breakthrough kandidemi)

Kültür alınmasından önce tedavi başlanma süresi (gün)	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
2	3	6	50
≥3	7	20	35
Toplam	10	26	38.5

Kültür sonuçlanmadan ölen veya taburcu olan 47 hasta antifungal tedavi almamıştı. Bu hastalardan 31'i (%65.9) ölümlerken 16 hasta ilk 30 gün içinde ölmemişti. *C. albicans* ve *non-C. albicans*'a bağlı mortalite oranları arasında (*C. albicans* %80.9, *non-C. albicans* %53.8) anlamlı fark yoktu. Tedavi almamış olan (ölen/yaşayan) hastalardaki kandidemi etkenlerin türlerine göre dağılımı tablo 23'de görülmektedir.



Tablo-23: Tedavi almayan kandidemili hastalarda kandida türlerinin dağılımı ve ölüm oranları

	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
<i>C. albicans</i>	17	21	80.9
<i>C. parapsilosis</i>	7	12	58.3
<i>C. tropicalis</i>	3	3	100
<i>C. krusei</i>	1	1	100
<i>C. guilliermondii</i>	0	1	0
<i>C. kefyr</i>	1	2	50
<i>Candida spp.</i>	2	7	28.6
Toplam	31	47	65.9

Kan kültürü alındıktan sonra tedavi başlanan hastaların 14'ü uygun olmayan tedavi alırken, 47 hasta hiç tedavi almamıştı. Tedavi altında kandidemi gelişen hastalar dışındaki toplam 230 hastanın mortalite oranları değerlendirildiğinde; uygun tedavi almayan 61 hastanın 39'u (%63.9) ve uygun tedavi alan 169 hastanın 86'sı (%50.8) kaybedilmişti ve oranlar arasında anlamlı fark vardı (p=0.001) (tablo 24 ve 25).

Tablo-24: Uygun olmayan tedavi alan hastaların dağılımı ve mortalite oranları

Antifungal Tedavi	Ölen (n=118)	Yaşayan (n=112)	Toplam (n=230)	Mortalite (%)
Tedavi almayan hasta	31	16	47	65.9
Kandida türüne uygun olmayan tedavi*	1	0	1	100
Uygun olmayan dozda tedavi**	7	6	13	53.8
Toplam	39	22	61	63.9

\* *C. krusei* için flukonazol tedavisi

\*\* Flukonazol <400 mg/gün verilmesi (renal/hepatik problemi olmayan hastalarda)

Tablo-25: Uygun tedavi alan ve almayan hastaların ölüm oranları

	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Uygun tedavi alan hasta	86	169	50.8
Uygun olmayan tedavi alan hasta	39	61	63.9
Toplam	125	230	54

Toplam santral venöz kateterli 168 hastanın 24'ünün santral venöz kateteri kandidemi tanısı öncesi, 135 hastanın ise kateteri kan kültürü alındıktan sonra çekilmişti. 9 hastanın kateterinin süresi ve çekilme tarihi ile bilgiler eksikti. Kateter çekilme süresine bağlı mortalite oranları arasında (kandidemi öncesi/kandidemi sonrası ve kandidemi sonrası günler arasında) anlamlı bir fark saptanmadı. Kateter çekilme süreleri ve ölüm oranları tablo 26 ve 27'de verilmiştir.

Tablo-26: Kandidemili hastalarda kateter çekilme süreleri ve ölüm oranları

Kan kültürü alınmasından kateter çekilmesine kadar geçen süre (gün)	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
0*	15	34	44.1
1	11	18	61.1
2	8	12	66.7
≥3	29	71	40.8
Toplam	63	135	46.7

\* Kültür alındığı gün

Tablo-27: Kandidemi gelişiminden önce kateteri çekilen hastalarda ölüm oranları

Kateter çekilmesi ile kandidemi gelişimi arası geçen süre (gün)	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
1	0	1	0
2	2	4	50
≥3	8	19	42.1
Toplam	10	24	41.7

## Kandidemi Gelişen Hastalarda Kolonizasyonun Değerlendirilmesi

31 Ekim 2006-30 Ocak 2008 tarihleri arasında 45 erişkin hasta kandidemi tanısı aldı (28'i erkek 17'si kadın). Bir hasta yatışından 6 saat sonra kaybedildiği için ve diğer bir hasta (YBÜ'nde yatan hasta) yakınlarından onam alınamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Tüm bilgilerine ulaşılan 43 hastanın yaşları 55.23±16.83 (Ortalama±SD) idi. Hastaların 15'i dahili kliniklerde, 11'i YBÜ'nde, 17'si de cerrahi kliniklerde yatmaktaydı (tablo 28).

Tablo-28: Kolonizasyonun araştırıldığı kandidemili hastaların demografik özellikleri

	Hasta (n=43)
Yaş	55.23 ±16.83
Cinsiyet	16 K (%37.2) 27 E (%62.8)
Yattığı klinik / YBÜ	11 (%25.6)
Yattığı klinik /Dahili Klinik	15 (%34.9)
Yattığı klinik /Cerrahi Klinik	17 (%39.5)
Serebrovasküler Hastalık	3(%7.0)
KOAH ve Diğer Akciğer Hastalıkları	4(%9.3)
KKY/ Koroner Arter Hastalığı	4(%9.3)
Hematolojik Malignite	5(%11.6)
GİS Malignitesi	4(%9.3)
Hepatobilier Malignite	6(%14.0)
GÜS Malignitesi	2(%4.7)
Enfeksiyon (kandidemi dışında)	3(%7.0)
Karaciğer/Safra Kesesi Hastalığı	4(%9.3)
Pankreatit	2(%4.7)
Renal Yetmezlik	1(%2.3)
Travma	2(%4.7)
Ateşli Silah Yaralanması	2(%4.7)
Yanık	1(%2.3)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, GİS: Gastrointestinal Sistem, GÜS: Genitoüriner Sistem, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kandidemi tanısı alan 45 hastadaki tür dağılımı tablo 29'da verilmiştir. İki hastada iki farklı kandida türü üremiştir (*C. kefyr* ve *C. parapsilosis*, *C. albicans* ve *C. tropicalis*).

Tablo-29: 31 Ekim 2006-30 Ocak 2008 tarihleri arasındaki kandidemi etkenleri

Kandidemi etkeni	İzolat sayısı	%
<i>C. albicans</i>	20*	43
<i>C. parapsilosis</i>	10*	21
<i>C. tropicalis</i>	5*	11
<i>C. kefyr</i>	5*	11
<i>C. dubliniensis</i>	3	6
<i>C. glabrata</i>	2	4
<i>C. krusei</i>	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	1	2
Total	47	100

\*Polimikrobiyal üreme

Dosya bilgisine ulaşılan 43 hastanın 3'ü, kan kültürü sonuçlanmadan kaybedildiği için kolonizasyon kültürleri alınamadı. 40 hastanın 4 anatomik bölgesinden 130 tarama kültüründen 92'sinde kandida üremesi oldu ve toplam 104 kandida türü izole edildi. 38 bölgede mantar üremesi olmadı. *C. albicans* tüm anatomik bölgeler için en çok izole edilen tür idi. Üriner 2, solunum yollarında 2, GİS'de 2, diğer anatomik bölgelerde (vajinal, dren, dekübit, yara, ostomi) 6 polimikrobiyal üreme vardı. Tablo 30'da taranan anatomik bölgeler ve üreyen kandida türlerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo-30: Kolonizasyon bölgeleri, izolat sayıları ve tür dağılımı

Kolonizasyon bölgeleri	<i>C.albicans</i> *	<i>C.tropicalis</i> *	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i> *	<i>C.krusei</i> *	<i>C.kefyr</i> *	<i>C.dublinsiensis</i>	<i>C.lusitaniae</i> *	<i>C.inconspicua</i>	<i>G.capitatum</i> *	Toplam izolat sayısı	Kandida üreyen kültür sayısı	Mantar Üremedi	Alınan kültür sayısı
Üriner	13	4	1	4	0	3	2	1	0	0	28	26	14	40
Solunum	15	5	1	2	1	1	2	0	0	1	28	26	7	33
GİS	11	4	0	5	1	1	1	0	1	0	24	22	7	29
Diğer	13	3	0	5	1	1	1	0	0	0	24	18	10	28
Toplam	52	16	2	16	3	6	6	1	1	1	104	92	38	130

\*Polimikrobiyal üreme: Üriner: *C. albicans* ve (*C. lusitaniae*/*C. kefyr*),

Solunum: *C. albicans* ve (*C.tropicalis*/*G. capitatum*),

GİS: *C. glabrata* ve (*C. albicans*/*C. tropicalis*),

Diğer:*C. albicans* ve (*C.tropicalis*/*C. glabrata*/*C. Krusei*/*C. dublinsiensis*),*C. glabrata* ve *C. tropicalis*

Kolonizasyon taraması yapılan 40 hastanın 35'inde (%87,5) en az bir anatomik bölgede kolonizasyon vardı. 12 hastanın 2 anatomik bölgesinde ve 9 hastanın 3 anatomik bölgesinde kolonizasyon saptandı (tablo 31).

Tablo-31: Kolonize olan anatomik bölge ve hasta sayısı

Kolonizasyon	Hasta sayısı	%
Kolonizasyon yok	5	12.5
1 bölge	9	22.5
2 bölge	12	30.0
3 bölge	9	22.5
4 bölge	5	12.5
Toplam	40	100

40 hastanın 26'sında üriner, 26'sında solunum, 22'sinde GİS ve 18'inde diğer (vajinal, dren, dekübit, yara, ostomi) anatomik bölgelerde kandida kolonizasyonu vardı. Üç anatomik bölgenin herhangi birinde (solunum, GİS, idrar) kolonizasyonu olan 35 hastanın 26'sının (%74.3) kandidemiye neden olan aynı tür ile kolonize oldukları saptandı. Toplam 40 hasta dikkate alındığında; 3 anatomik bölge kültürlerinin birinden kandidemi etkeni izole edilme oranı %65 olarak bulundu. 4 anatomik bölgenin üreme

oranları ve tür düzeyinde benzerlik oranları arasında anlamlı fark yoktu (tablo 32).

Tablo-32: Kolonizasyon bölgelerine göre kandidemi etkeni ile kolonize tür arasında benzerlik

Kolonizasyon bölgeleri	Kandidemi etkeni ile aynı tür sayısı	Aynı türler içinde moleküler benzerlik sayısı	Kandida üreyen kültür sayısı	Alınan kültür sayısı	Üreme oranı* (%)	Tür düzeyinde benzerlik oranı** (%)
Üriner	18	18	26	40	65	69.2
Solunum	15	14	26	33	78.8	57.7
GIS	11	11	22	29	75.9	50
Diğer	12	11	18	28	64.3	66.7
Toplam	56	54	92	130	70.8	60.9

\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Tür düzeyinde benzer kolonizasyon/Kandida üreyen kültür sayısı

Üriner kolonizasyonu olan hastalarda üriner sonda varlığı ve üreyen kandida türünün kandidemi etkeni ile olan benzerliği araştırıldı. Üriner sondası ve idrarda kandida üremesi olan 17 hastanın 12'si (%70.6) kandidemi etkeni tür ile kolonize idi. Üriner sondası olmayan 9 hastanın 6'sı (%66.7) kandidemi etkeni olan aynı tür ile kolonize idi. Üriner sondası olan ve olmayan hastalar olmak üzere idrar kültürü alınan 40 hastada kandidemi etkeni tahmin etme oranı %45 olarak bulundu (tablo 33).

Tablo-33: Üriner sonda durumu ve kolonizasyon-etken arası benzerlik

Üriner kateter varlığı	Kandidemi etkeni ile benzerlik*	Kandida üremesi (+)	Kandida üremesi (-)	Toplam üreme Sayısı
Üriner sonda(+)	12	17	9	26
Üriner sonda(-)	6	9	5	14
Toplam	18	26	14	40

\*Tür benzerliği ve moleküler benzerlik olarak fark yok

YBÜ’nde yatan 5 hastanın hepsinin üriner sondası vardı ve %80 oranında kandidemi etkeni ile benzer idrar kolonizasyonları vardı. YBÜ’nde yatmayan 20 hastanın 12’si sondalı idi. Sondası olan 12 hastanın kandidemi etkeni ile kolonizasyon benzerliği %67, sondası olmayan 8 hastanın kandidemi etkeni ile kolonizasyon benzerliği %75 idi ve benzerlik oranları açısından anlamlı fark yoktu.

Hematolojik/onkolojik malignitesi olan hastaların hiçbirinin sondası yoktu ve etken/kolonizasyon benzerlik oranı %67 idi. Diğer kliniklerde yatan hastalarda üriner sondası olan grupta etken/kolonizasyon benzerlik oranı %70.6 idi (tablo 34).

Tablo-34: Üriner sonda durumu ve kolonizasyon-etken arası benzerlik (kliniklere göre dağılımı)

	YBÜ’nde yatış(+)	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik (%)*	YBÜ yatış(-)	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik (%)*		Hematoloji/onkoloji	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik (%)*	Diğer klinikler	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik (%)*
Üriner sonda(+)	5	4(80)	12	8(67)	Üriner sonda(+)	0	0(0)	17	12(70.6)
Üriner sonda(-)	0	0(0)	8	6(75)	Üriner sonda(-)	6	4(67)	2	2(100)
Toplam	5	4(80)	20	14(70)	Toplam	6	4(67)	19	14(73.7)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

\*Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon/Kandida üreyen kültür sayısı

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kandidemiye neden olan aynı tür ile kolonize olan bölgelerine göre dağılım oranları tablo 35’de verilmiştir. Kolonizasyon bölgelerine göre üreme oranları ve benzerlik oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo-35: YBÜ'nde yatan hastaların kolonizasyon bölgeleri

Kolonizasyon bölgeleri	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik sayısı	Aynı türler içinde moleküler benzerlik sayısı	Üreyen kültür sayısı	Alınan kültür sayısı	Üreme oranı (%) *	Benzerlik oranı (%)**
Üriner	5	5	6	11	55	83
GIS	2	2	4	7	57	50
Solunum	4	4	4	8	50	100
Diğer	4	4	5	7	71	80

\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Kandidemi ile Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon/Kandida üreyen kültür sayısı

Hematoloji/onkoloji kliniğinde yatan hastaların kandidemiye neden olan aynı tür ile kolonize olan bölgelerine göre dağılımı tablo 36'da verilmiştir.

Tablo-36: Hematoloji/Onkoloji kliniklerinde yatan hastaların kolonizasyon bölgeleri

Kolonizasyon bölgeleri	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik sayısı	Aynı türler içinde moleküler benzerlik sayısı	Üreyen kültür sayısı	Alınan kültür sayısı	Üreme oranı (%)*	Benzerlik oranı (%)**
Üriner	3	3	4	8	50	75
GIS	3	3	4	8	50	75
Solunum	4	3	7	7	100	57
Diğer	2	2	4	6	67	50

\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Kandidemi ile Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon sayısı/Kandida üreyen kültür sayısı

Kandidemiye neden olan aynı tür ile kolonizasyonu olan hastalarda üreyen kandidaların tür dağılımı tablo 36'da verilmiştir. Kolonizasyon bölgeleri, üreme oranı ve benzerlik oranı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca *C. albicans*/non-*albicans* türlere göre de farklı değildi (tablo 37).



Tablo-37: Kolonizasyon etkenlerinin tür dağılımına göre oranları

Kolonizasyon bölgeleri	<i>C.albicans</i>	Kandidemi ile tür düzeyinde benzer ( <i>C.albicans</i> )	<i>Non-C.albicans</i>	Kandidemi ile tür düzeyinde benzer ( <i>Non-C.albicans</i> )	Toplam izolat sayısı	Üreyen kültür sayısı	Alınan kültür sayısı	Üreme oranı (%) <sup>*</sup> ( <i>C.albicans</i> )	Benzerlik oranı (%) <sup>**</sup> ( <i>C.albicans</i> )
Üriner	13	9	15	9	28	26	40	32.5	34.6
Solunum <sup>▫</sup>	15	10	13	5	28	26	33	45.5	38.4
GIS	11	7	13	4	24	22	29	37.9	31.8
Diğer <sup>▫</sup>	13	6	11	6	24	18	28	46.4	33.3
Toplam	52	32	52	24	104	92	130	40	34.8

▫Moleküler olarak 2 *C. albicans* benzer değildi

\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Kandidemi ile Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon sayısı/Kandida üreyen kültür sayısı

*C. tropicalis* kandidemisi olan 5 hasta vardı. Kolonizasyon bölgeleri ve türlere göre dağılımı tablo 38'de verilmiştir.

Tablo-38: Kolonizasyon bölgelerine göre *C. tropicalis* üreme dağılım oranları

Kolonizasyon bölgeleri ( <i>C. tropicalis</i> )	Üreyen kültür sayısı	Alınan kültür sayısı	Etken ile benzerlik	Üreme oranı (%) <sup>*</sup>	Benzerlik oranı (%) <sup>**</sup>
Üriner	4	5	4	80	100
GIS	2	3	2	66.7	100
Solunum	3	5	3	60	100
Diğer	2	4	2	50	100
Toplam	11	17	11	64.7	100

\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Kandidemi ile Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon sayısı/Kandida üreyen kültür sayısı

Kolonizasyon tarama kültürlerine göre kandida üremesi olan hastaların Pittet indeksi ( $\geq 0.5$ ) pozitifliği %74 olarak bulundu. Duyarlılık (üreme benzerliğine göre Pittet ve moleküler benzerlik Pittet'i) kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik ve aynı türler içinde moleküler benzerlik açısından hesaplandığında sırasıyla pozitiflik %69-%60 olarak bulundu. 45 hastanın

yattığı kliniklere göre dağılımı ve 40 hastanın alınan kültür sayıları, üreme olan anatomik bölge sayısı, üreyen kandidaların kandidemi etkeni ile tür düzeyinde ve moleküler benzerliği ve Pittet indeksi hesapları tablo 39'da verilmiştir.

Tablo-39: Hastaların Pittet ve tür düzeyinde/moleküler benzerlik Pittet indeksi hesapları

No	Yaş	Yatt. klinik	Kandidemi	Anatomik bölge koloniz.	Alınan kültür	Üreyen kültür	Üreyen etken benzerliği	Üreme (+) Pittet	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik Pittet'i	Aynı türler içinde moleküler benzerlik Pittet'i
1	66/E	Göğüs YBÜ	<i>C tropicalis</i>	yok	5	0	0	0	0	0
2	65/E	Göğüs YBÜ	<i>C parapsilosis</i>	var	5	4	0	0.8	0	0
3	58/E	Göğüs YBÜ	<i>C albicans</i>	var	2	2	2	1	1	1
4	87/K	Göğüs YBÜ	<i>C albicans</i>	var	4	4	4	1	1	1
5	80/K	Göğüs YBÜ	<i>C albicans</i>	Onam vermedi						
6	35/E	NŞ YBÜ	<i>C parapsilosis</i>	var	4	1	1	0.25	1	1
7	73/E	Kardiyo YBÜ	<i>C krusei</i>	yok	4	0	0	0	0	0
8	47/K	Nöroloji YBÜ	<i>C parapsilosis</i>	yok	2	0	0	0	0	0
9	81/E	Rean. YBÜ	<i>C parapsilosis</i>	var	4	1	0	0.25	0	0
10	78/K	Rean. YBÜ	<i>C glabrata</i>	var	4	2	2	0.5	1	1
11	78/K	GCYBÜ	<i>C albicans-C tropicalis</i>	var	4	4	4	1	1	1 *
12	73/K	GCYBÜ	<i>C albicans</i>	var	5	5	5	1	1	1
13	65/E	Onkoloji	<i>C albicans</i>	var	4	4	3	1	0.75	0.75
14	53/E	Onkoloji	<i>C dubliniensis</i>	var	5	5	1	1	0.2	0.2
15	60/E	Onkoloji	<i>C albicans</i>	var	6	4	2	0.67	0.5	0.5
16	55/E	Onkoloji	<i>C.kefyr</i>	Yatışının 6. saatinde öldü						
17	20/K	Hematoloji	<i>C albicans</i>	var	4	4	4	1	1	1
18	57/E	Hematoloji	<i>C albicans</i>	var	3	1	1	0.33	1	0
19	30/E	Hematoloji	<i>C guilliermondii</i>	var	5	2	0	0,4	0	0
20	42/E	Hematoloji	<i>C tropicalis</i>	var	4	4	3	1	0.75	0.75 *
21	40/E	Hematoloji	<i>C kefyr</i>	Üreme sinyali öncesi ölüm						
22	41/E	G.Cerrahi	<i>C parapsilosis</i>	yok	4	0	0	0	0	0
23	66/K	G.Cerrahi	<i>C albicans</i>	var	7	7	6	1	0.85	0.85
24	26/E	G.Cerrahi	<i>C kefyr</i>	var	6	5	5	0.83	1	1
25	69/K	G.Cerrahi	<i>C parapsilosis</i>	var	4	2	0	0.5	0	0
26	57/K	G.Cerrahi	<i>C albicans</i>	var	6	6	0	1	0	0

27	65/K	G.Cerrahi	<i>C dubliniensis</i>	var	4	3	2	0.75	0.67	0.67
28	47/E	G.Cerrahi	<i>C glabrata</i>	yok	2	0	0	0	0	0
29	54/E	G.Cerrahi	<i>C tropicalis</i>	var	5	5	3	1	0.6	0.6 *
30	52/K	G.Cerrahi	<i>C albicans</i>	var	7	6	3	0.85	0.5	¶
31	29/E	G.Cerrahi	<i>C parapsilosis</i>	var	4	2	0	0.5	0	0
32	73/K	G.Cerrahi	<i>C dubliniensis</i>	var	1	1	1	1	1	1
33	74/K	G.Cerrahi	<i>C albicans</i>	var	3	3	3	1	1	1
34	60/E	GKDC	<i>C albicans</i>	var	6	3	3	0.5	1	1
35	54/E	GKDC	<i>C albicans</i>	var	6	2	2	0.33	1	1
36	40/E	GKDC	<i>C albicans</i>	Üreme sinyali öncesi ölüm						
37	62/K	Enfeksiyon	<i>C albicans</i>	var	8	6	2	0.75	0.33	0
38	53/E	Enfeksiyon	<i>C tropicalis</i>	var	4	4	4	1	1	1 *
39	65/E	Enfeksiyon	<i>C albicans</i>	var	1	1	1	1	1	1
40	27/E	G.enteroloji	<i>C parapsilosis</i>	var	6	6	0	1	0	0
41	77/E	G.enteroloji	<i>C kefir</i>	var	3	2	0	0.66	0	0
42	70/E	Üroloji	<i>C kefir- C parapsilosis</i>	var	5	2	0	0.4	0	0
43	24/K	Endokrin	<i>C albicans</i>	var	6	5	5	0.83	1	1
44	50/K	Nefroloji	<i>C albicans</i>	var	2	1	1	0.5	1	1
45	36/E	Yanık	<i>C parapsilosis</i>	Üreme sinyali öncesi ölüm						

\* *C. tropicalis* türü için kolonizasyon-etken arası benzerlik yorumu için ek moleküler yöntem ihtiyacı vardır. ¶ Pasaj kültürlerde canlandırılmadığı için moleküler çalışma yapılmadı.

Pittet indekslerinin YBÜ ve YBÜ dışındaki hastalardaki pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. Kandidemi etkenleri gruplanarak Pittet indeksi bakıldığında ise, *C. albicans* kandidemilerinde pozitifliği *non-albicans*'dan yüksekti ( $p=0.05$ ) *C. parapsilosis*'in pozitifliği *C albicans*'a göre düşük ve *non-albicans*'la farklı değildi. Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik Pittet indeksi pozitifliği ise; *C. albicans*'ın *non-albicans*'dan yüksekti ( $p=0.01$ ). *C. parapsilosis*'in pozitifliği *C. albicans*'a göre düşük ( $p=0.009$ ) ve *non-C. albicans*'la farklı değildi (tablo 40).

Tablo-40: Klinik ve tür dağılımına göre Pittet indekslerinin pozitif bulunma değeri (duyarlılık)

	Duyarlılık (Pittet) (%)	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik (Pittet) (%)	Aynı türler içinde moleküler benzerlik (Pittet) (%)
YBÜ	54.5	75	71.4
YBÜ dışı	79.3	62.1	56
<i>C. albicans</i>	88.9	88.9	76.5
<i>Non-albicans</i>	60.9	55	27.8
<i>C. parapsilosis*</i>	55.6	14.3	14.3

\*Sadece 1 olgunun tür düzeyinde kolonizasyonu ile kandidemi etkeni aynı idi

Cerrahi operasyon amacıyla yatırılan hastalardan 14'ü batın cerrahisi, 4'ü kardiyovasküler cerrahi, 1 santral sinir sistemi, 1 ürolojik ve 1 yanık cerrahisi geçirmişlerdi. Batın cerrahisi geçiren 14 hastanın 9'unda kandidemi etkeni ile kolonizasyonları aynı türdü. Moleküler olarak 2 hastanın (*C. tropicalis*) türünün karyotiplemesinde bant sayısı az olduğundan yorum yapılamadı ve 7 hasta moleküler yöntemle benzer bulundu (tablo 41). Batın cerrahisi geçiren hastalarda Pittet indeksi pozitifliği %100, tür düzeyinde ve moleküler benzerlik açısından hesaplandığında sırasıyla %100-%78 olarak bulundu.

Tablo-41: Kandidemili hastalarda cerrahi girişim alanlarına göre kolonizasyonları

Cerrahi alan	Hasta sayısı	Kandidemi ile tür düzeyinde benzerlik sayısı	Aynı türler içinde moleküler benzerlik sayısı
Batın	14	9	7
Batın dışı cerrahi girişim	6	3	3
Toplam	20	12	12

Cerrahi geçiren hastaların kolonizasyon bölgeleri ve etken ile benzerlikleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 42).

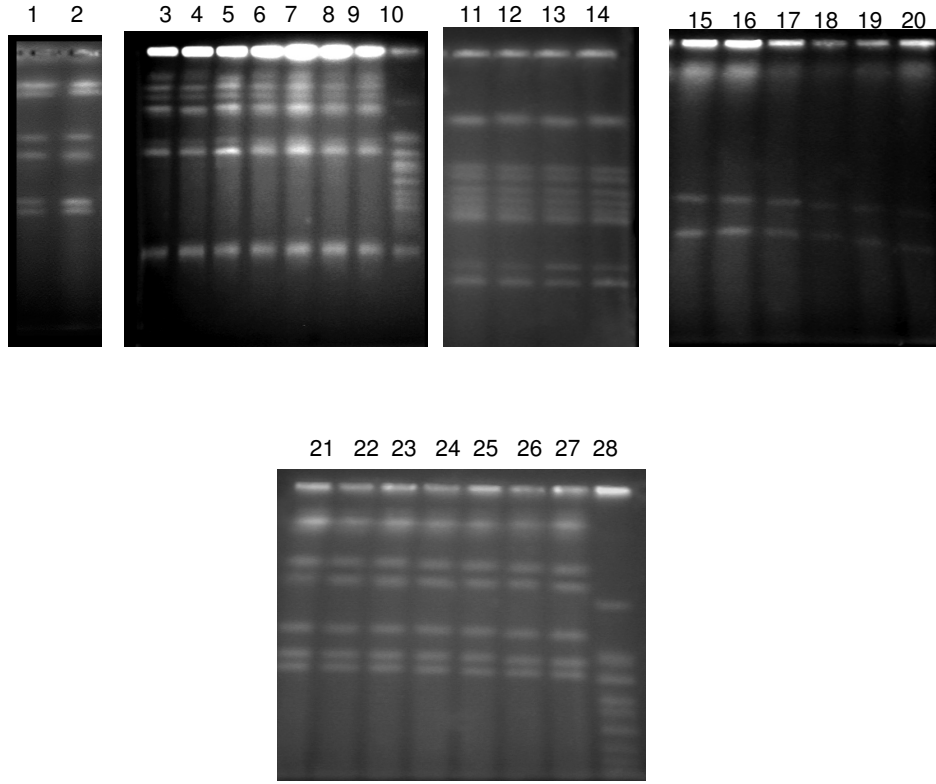
Tablo-42: Cerrahi geçiren hastalarda kolonizasyon bölgeleri ve etkenle benzerlik oranları

Kolonizasyon bölgeleri	Alınan kültür sayısı	Üreyen kültür	Etkenle benzerlik	Üreme oranı * (%)	Benzerlik oranı** (%)
Üriner	23	14	10	61	71
GİS	18	12	5	67	42
Solunum	21	17	8	81	47
Diğer	19	12	8	63	67

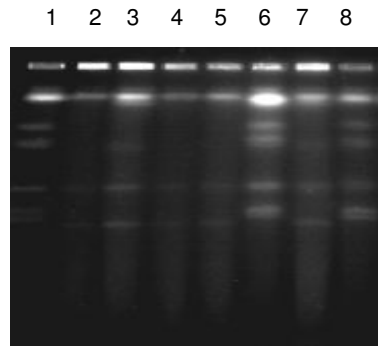
\*Üreme Oranı: Kandida üreyen kültür sayısı/Alınan kültür sayısı

\*\*Kandidemi ile Tür Düzeyinde Benzerlik Oranı: Kandidemi ile tür düzeyinde benzer kolonizasyon sayısı/Kandida üreyen kültür sayısı

Tarama için farklı anatomik bölgelerden kültür alınan 40 hastanın 14'ünün kolonizasyonlarında geleneksel yöntemlerle kandidemi etkeni ile tür düzeyinde benzerlik olmadığı tespit edildi. PFGE ile moleküler benzerlik araştırılan 26 hastanın 19'unda tür düzeyinde benzerlik karyotipleme ile doğrulanmıştır. 1 hastanın kökenleri ile canlandırılmadığı için moleküler çalışma yapılamadı. *C. tropicalis* üremesi olan 4 hastanın bant sayısı 5'ten azdı ve moleküler benzerlik için yorum yapılamadı (şekil 8). Moleküler benzer bulunan 19 hastanın 1'inin kan kültüründen, tür düzeyinde benzerlik açısından 2 farklı etken izole edildi ve bu 2 etkenin farklı anatomik bölgelerde kolonize olduğu tespit edildi. Tür düzeyinde benzerlik açısından benzerlik saptanan izolatlar karyotipleme ile doğrulandı (şekil 9). Klasik yöntemlerle kolonizasyonları ile etken olan tür benzer saptanan iki hastada karyotipleme ile bunların farklı oldukları tespit edildi (şekil 10).



Şekil-8: PFGE ile karyotipleme ile moleküler olarak benzer olan türlerden örnekler 10. ve 28. bantlar *Saccharomyces cerevisiae* (CHEF-DR II cell, Bio-Rad Lab.) 1. hasta *C. parapsilosis* (1-2), 2. hasta *C. kefyr* (3-9), 3. hasta *C. glabrata*(11-14), 4. hasta *C. tropicalis* (15-20), 5. hasta *C.albicans* (21-27)



Şekil-9: Polimikrobiyal kandidemili hastanın karyotipik görüntüsü.(1) kan, (6) boğaz- *C.albicans* (2) kan, (3,4) rektal, (5) idrar,(7) trakeal aspirat- *C. tropicalis*



Şekil-10: (A) 1. bant kan izolatu 2-3. bant kolonize tür. (B) 4.bant kan izolatu 5. bant kolonize olan tür

## TARTIŞMA VE SONUÇ

### Epidemiyoloji

Kandidemiler tüm invazif kandidoz olgularının %10-20'sini temsil etmektedir. Son 2 dekatta yapılan çalışmalarda 1000 hastaneye yatışa kandidemi oranı 0.1-3.7, 10000 hastanede kalış gününe kandidemi oranı 0.17-1.20 arasında, 1000 yoğun bakıma başvuruya 1.12-94 ve 10000 yoğun bakımda kalış gününe 2.80-22 arasında bulunmuştur (3).

NNIS raporlarında 1980-1990 yılları arasında kandidemi insidansının 1000 taburcu edilen hasta için 0.1'den 0.5'e yükseldiği bildirilmiştir (66).

1998-2000 yılları arasında ABD'de 10000 hasta gününe 1.5 olarak bildirilmiştir (67).

1997-1999 yılları arasında yapılan ve Avrupa ülkelerinde bulunan 106 hastaneyi kapsayan bir çalışmada kandidemi insidansı 1000 yatan hasta için 0.2-0.38 arasında ve 10000 hasta yatış günü için 0.3-0.44 olarak bulunmuştur (68).

Alonso-Valle ve arkadaşlarının (48) İspanya'da 1995-1999 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada 1000 yatan hasta için kandidemi insidansı 0.81 olarak bulunmuştur.

Belçika'da 1300 yataklı bir üniversite hastanesinde 2001-2005 yılları arasında yapılan çalışmada 10000 yatış gününe kandidemi insidansı 1.53 olarak saptanmıştır (69).



Ülkemizden Yapar ve ark.'nın 2000-2003 yılları arasında yaptıkları çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1000 yatan hasta için kandidemi insidansı 0.56 olarak bildirilmiştir (70).

Çalışmamızda ise 1996-2001 döneminde 1000 yatan hasta için kandidemi insidansı 2.194 ve 10000 hasta yatış günü için 3.039 olarak bulundu. 2002-2007 döneminde ise sırasıyla bu oranlar 1.685 ve 2.737 idi ve 2. dönemde anlamlı olarak azalmıştı. 2002-2007 döneminde sadece erişkin hastalar için bu oranlar hesaplandığında ise sırasıyla 1.53 ve 2.175 olarak bulundu.

Hastanemizde saptadığımız kandidemi insidansı Avrupa ülkeleri, ABD ve ülkemizden bildirilen oranlara göre yüksek bulundu. Avrupa ülkeleri içinde bize en yakın oranlar İspanya, İtalya ve Belçika'dan bildirilmekle birlikte oranlarımız yine de yüksekti.

Genel hastane oranlarımızın yüksek olmasının nedenleri arasında yenidoğan YBÜ'ndeki kandidemi insidansının yüksek olması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterince uygulanamamış olması, hastanemizin 3. basamak eğitim hastanesi olması ve Güney Marmara'ya hizmet vermesi nedeniyle buldukları kurumlarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve çeşitli invazif girişimler yapılarak hastanemize sevk edilen kritik hastalara bakım verilmesi ve 1996-2001 döneminde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında kısıtlama olmaması gibi faktörler rol oynamış olabilir.

Hastanelerin bakım verdikleri hasta grubu ve hastanenin yatak sayısı da kandidemi insidansını önemli ölçüde etkilemektedir (71).

Hastanemizden yapılan bir çalışmada Çelebi S ve ark.(72) pediatrik hastaları aldıkları çalışmalarında 1000 yatan hasta başına kandidemi insidansını 5.1 olarak bulmuşlardır.

Oranlarımız yüksek olmakla birlikte 1996-2001 dönemine göre 2002-2007 dönemindeki anlamlı azalma dikkat çekicidir. Parenteral beslenmenin daha bilinçli yapılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasında ve santral venöz kateter bakımındaki iyileşmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin 2002 yılından itibaren kısıtlanması ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonlarının yaygınlaşmasının bu azalmada önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

1997-1999 yılları arasında Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada kandidemi etkenleri arasında *C. albicans* (%56.4) ilk sırada saptanmıştır. Bunu *C. glabrata* (%13.6) ve *C. parapsilosis*' in (%13.3) izlediği rapor edilmiştir (68).

2001-2005 yılları arasında Belçika'da yapılan bir çalışmada ise kandidemi etkenleri içinde *C. albicans*'ın (%58.8) ilk sırada olduğu, bunu *C. glabrata* (%22.2) ve *C. parapsilosis*'in (%9.6) izlediği saptanmıştır (69).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2000-2003 yılları arasında kandidemi etkenleri olarak *C. albicans* (%57.7), *C. tropicalis* (%20.2), *C. parapsilosis* (%12.5) ve *C. glabrata* (%3.8) ilk dört sırada bildirilmiştir (70).

Çalışmamızda 1996-2001 döneminde kandidemi etkenleri arasında *C. albicans* (%39.1) ilk sırada saptandı. Bunu *C. parapsilosis* (%27.1) ve *C. krusei* (%10.6) izlemekteydi. *C. glabrata* ise (%3.1) 6. sırada idi. 2002-2007 döneminde ise *C. albicans* (%50.2) yine ilk sırada olmakla birlikte 1. döneme göre anlamlı olarak artmıştı. *C. krusei* oranında ise %10.6'dan %4'e düşüş olmuştu. Bu durumun 1. dönemdeki *C. krusei*'ye bağlı bir epidemiden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Erişkin hastalara baktığımızda ise 2. dönemde *C. albicans*' ta anlamlı artış ve *C. parapsilosis*'de anlamlı azalma mevcuttu.

Ülkemizdeki yapılan çalışmalara ve çalışmamıza bakıldığında ABD ve Avrupa'ya göre *C. glabrata*'nın kandidemi etkenleri içinde daha düşük oranlarda olduğunu görmekteyiz.

Hastanemizde karaciğer transplantasyonuna 2008 yılında başlanması ve hematopoietik kök hücre transplantasyonunun henüz yapılmıyor olması flukonazolün yoğun kullanımını önlemektedir. *C. glabrata*'nın Avrupa ve ABD'ne göre düşük olması flukonazolün daha az kullanımı ile açıklanabilir. Ayrıca flukonazolün profilakside yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde endojen yol baskılandığı için *C. parapsilosis*'in arttığı bildirilmiştir (73). Diğer bazı merkezlerde de *C. glabrata*'nın düşük oranda olması coğrafi nedenlere de bağlı olabilir (74). Erişkinlerdeki *C. parapsilosis* oranlarının azalması da enfeksiyon kontrol önlemleri ve kateter bakımının iyileşmesine bağlı olabilir.

### **Risk Faktörleri**

Çalışmamızda hastanede yatan tüm hastalar için saptadığımız kandidemi gelişiminde rol oynayan bağımsız risk faktörleri; APACHE II skorunun  $\geq 20$  ve Charlson indeksinin  $\geq 4$  olması, nozokomiyal enfeksiyon varlığı, TPN, kandidüri varlığı ve antiasit kullanımı idi.

Wey ve ark.(43)'nin 1983-1986 yılında yapmış oldukları ve bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan çalışmada nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri; kullanılan antibiyotiklerin sayısı, kandida kolonizasyonu, Hickman kateter varlığı ve hemodiyaliz bulunmuştur.

Bross ve ark.(75)'nin hematolojik malignitesi olan hastaları almadıkları 48 hastayı içine alan bir çalışmada ise, nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak; santral venöz kateter, üriner kateter, bir başka hastaneden transfer edilme, diyare ve kandidüri saptanmıştır.

2004-2005 yılları arasında 2 İtalyan üniversite hastanesinde yapılan ve 141 kandidemili hastanın alındığı bir çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak; hastanede yatış süresi, santral venöz kateter, daha önce kandidemi veya bakteriyemi atağı geçirilmesi, parenteral beslenme ve kronik renal yetmezlik saptanmıştır (76).

Puzniak ve ark.(13)'nin ABD'de 2000 yılında 113 kandidemili hastayı kapsayan çalışmasında bağımsız risk faktörleri olarak; Hickman kateter, mide asiditesinin baskılanması, yoğun bakıma yatış, nazogastrik tüp ve kullanılan antibiyotiklerin sayısı bulunmuştur.

Çalışmamıza ve diğer çalışmalara bakıldığında kullanılan antibiyotiklerin sayısı,TPN, kandidüri, antiasit kullanımı ve nozokomiyal enfeksiyonun sık saptanan bağımsız risk faktörleri olduğunu görmekteyiz. Çalışılan hasta grupları, antifungal tedavi politikaları, profilaksi politikaları, enfeksiyon kontrolü ve risk faktörleri tanımlamalarındaki farklılıkların risk faktörlerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Nozokomiyal enfeksiyon olması kaçınılmaz olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına yol açmakta ve kandidaların bağırsakta aşırı çoğalmalarına neden olarak kandidemi oluşumuna risk hazırlamaktadır.

Çalışmamızda ve Puzniak ve ark.(13)'nin yaptığı çalışmada bağımsız risk faktörü olarak saptanan mide asiditesinin baskılanmasının kandidemi gelişimi açısından nasıl bir risk faktörü yarattığı tartışma konusudur. Mide asiditesinde baskılanma yapan ilaçları kullanan hastalarda kandida özefajitleri bildirilmiştir. Ayrıca YBÜ'ndeki kritik hastalarda mide asiditesindeki baskılanmanın gastrik bakteriyel ve fungal kolonizasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte gastrik kolonizasyonun kandidemiye nasıl yol açtığı konusu açıklığa kavuşmamıştır (13).

TPN kullanımının bakteriyel translokasyonu artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77). TPN kullanımı *C. parapsilosis* kandidemisi için de bir risk faktörüdür (36).

Kandidemili hastaların yarısından fazlasını yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar oluşturmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların diğer kliniklerine göre kandidemi insidansı daha yüksektir.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde gelişen kandidemiler için bağımsız risk faktörleri olarak kandidüri ve nozokomiyal enfeksiyon varlığını saptadık

ABD'de 1993-1995 yılları arasında 6 farklı merkezdeki cerrahi YBÜ'lerinde kandidemi insidansı ve risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 1000 yatan hastaya kandidemi oranı 9.82 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak cerrahi operasyon geçirme (batın cerrahisi), akut böbrek yetmezliği ve parenteral nütrisyon saptanmıştır. Sadece cerrahi geçiren hastalar incelendiğinde ise yukardaki bağımsız risk faktörlerine ek olarak üçlü lümenli kateter varlığının da risk faktörü olduğu bildirilmiştir (15).

İspanya'da 1998-1999 yılları arasında yapılan ve 70 hastaneyi kapsayan bir çalışmada 1000 yoğun bakımda yatan hasta başına 35,7 kandidemi atağı saptanmıştır. En az 7 gün veya daha fazla yoğun bakımda yatan erişkin hastaların değerlendirildiği bu çalışmada kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak kandida kolonizasyonu, total parenteral beslenme, elektif cerrahi ve hemofiltrasyon bulunmuştur (78).

1993-1996 yılında 459 erişkin hastanın retrospektif olarak incelendiği, travma YBÜ'nde yapılan bir çalışmada 20 hastada kandidemi saptanmış ve kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak TPN saptanmıştır (79).

Çalışmamızdaki YBÜ hastaları için bulduğumuz bağımsız risk faktörleri ile diğer çalışmalarda bulunanlar farklı idi. TPN'yi tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulmamıza karşın çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak saptamadık. Yoğun bakım ünitesinde de takip edilen hastalardaki farklılıkların ve beslenme politikalarının burada da risk faktörlerini etkilediğini düşünmekteyiz.

YBÜ'de antiasit kullanımının hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde anlamlı bulunmaması bu grup hastalarda stres ülserinin önlenmesi amacı ile antiasitlerin yaygın kullanımına bağlı olabilir.

Kandidüri YBÜ'de saptadığımız bağımsız risk faktörlerinden biri idi ve kolonizasyonu göstermesi açısından diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

Onkolojik maligniteli hastalardaki bağımsız risk faktörleri ise genel risk faktörlerinden farklı değildi. Bu sonucun alınmasında bu hasta grubunda nötropenik hasta oranımızın (%4,3) düşük olmasının rol oynadığı düşünmekteyiz.

### **Prognostik Risk Faktörleri**

Çalışmamızda 30. gün mortalite oranı %50 idi. Mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak ventilatör desteği ve pozitif inotrop desteği saptandı. *C. albicans* ve *non-C. albicans* türlerine bağlı mortalite oranları incelendiğinde; sırasıyla %52.9 ve %47.5 olarak bulundu ve aradaki fark anlamlı değildi. *C. albicans* (52.9), *C. parapsilosis* (%44.4) ve *C. tropicalis*' e (%61.5) bağlı mortalite oranları da anlamlı farklılık göstermedi.

Tortorano ve ark.'nın (69) yaptıkları çalışmada 30. gün mortalite oranı %37,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada *C. parapsilosis*'e bağlı mortalite *C.*

*albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

İspanya'da 1995-1999 yılları arasında bir 3. basamak hastanede yapılan çalışmada 143 kandidemili hasta saptanmıştır. Bu çalışmada kaba mortalite %45, kandidemiye atfedilen mortalite ise %28.7 olarak saptanmıştır. Mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak; sepsis, altta yatan fatal hastalık, KOAH, etkenin *C. albicans* olması, SVK ve antifungal tedavi verilmemiş olması saptanmıştır (47).

2002-2003 yıllarında İspanya'da yapılan bir başka çalışmada 30 günlük mortalite oranı %44 olarak bulunmuştur. Erken dönemde (3-7 gün) antifungal tedavi başlanması ve SVK'in çekilmesi mortaliteyi azaltıcı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Geç mortalitede ise (8-30 gün arası) entübasyon mortaliteyi arttırıcı bağımsız risk faktörü olarak bulunurken, uygun antifungal tedavi mortaliteyi azaltıcı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (80).

2002-2003 yıllarında 78 *C. parapsilosis* kandidemisinin izlendiği bir çalışmada *C. parapsilosis*'e bağlı mortalite %23 olarak bildirilmiştir. 175 *C. albicans* kandidemili hastanın kontrol grubu olarak alındığı bu çalışmada, *C. albicans* kandidemilerindeki mortalite %43 ( $p<0,01$ ) olarak bulunmuştur (35).

İspanya'da 1995-1997 yılları arasında yapılan bir çalışmada 145 kandidemili hasta retrospektif olarak incelenmiş ve kandidemi mortalitesi %44 (atfedilen mortalite %30) olarak bildirilmiştir. Mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak; nütropeni, kortikosteroid tedavisi, antifungal tedavi verilmemesi, kandideminin ilk 5 günü içinde santral venöz kateterin değiştirilmemesi saptanmıştır (10).

Kanada'da yapılan bir çalışmada ise mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak; antifungal tedavi verilmemesi, yoğun bakımda bulunma, dahili bölümlerde yatış, kanser ve kortikosteroid tedavisi saptanmıştır (71).

Basetti ve ark.(75)'nin 2 İtalyan üniversite hastanesinde 2004-2005 yılları arasında yaptıkları prospektif çalışmada 141 hastada kaba mortalite oranı %55 olarak bildirilmiş ve mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak başlangıç antifungal tedavisinin yeterli olmaması ve yüksek APACHE III skorunu saptamışlardır. Non-*C. albicans* ve *C. albicans* kandidemilerinde anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir.

Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında *C. albicans*'a bağlı kandidemilerde mortalitenin yüksek olmasına karşın, çalışmamızda ve Basetti ve ark.(75)'nin çalışmasında *non-C.albicans* ile mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. *C. parapsilosis* kandidemilerinde genel olarak mortalite düşüktür. Çalışmamızda da diğer etkenlerin neden olduğu mortaliteye göre düşük bulmakla birlikte aradaki farkı anlamlı saptamadık.

Çalışmamızda bağımsız risk faktörü olarak saptadığımız ventilatör desteği, diğer çalışmalarda saptanan entübasyon, yoğun bakımda bulunma ve yüksek APACHE III skoru gibi hastalığın ağırlığını ve yoğun bakımı göstermesi açısından bu risk faktörlerinin birbirine eşdeğer olduğunu düşünmekteyiz.

Uygun olmayan antifungal tedavi çalışmamızda da mortaliteyi artıran risk faktörü olarak bulunmasına karşın bağımsız bir risk faktörü değildi.

### **Mortalite ve Tedavi**

Çalışmamızda kandidemi saptandıktan sonra antifungal tedavi için geçen süreye bağlı mortalite oranları arasında anlamlı fark saptamadık. Uygun antifungal tedavi almayan ve hiç tedavi almayan hastaların toplam mortalitesi uygun tedavi alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek idi.



Garey ve ark.(81) yaptıkları çalışmada tedavideki gecikmenin anlamlı olarak mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir.

Morrell ve ark.(58) ilk pozitif kan kültürünün alınmasından 12 saat sonra antifungal tedavinin başlanmasını ve APACHE II skorunun yüksekliğini mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır.

Parkins ve ark.(82) ise 199 kandidemili hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında kaba mortalite oranını %41 olarak bildirmişler ve tedaviye başlama zamanının mortaliteye olumsuz etkisini saptamamışlardır. Antifungal duyarlılık testlerine dayanarak tanımladıkları yeterli tedavinin ise mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir.

Erken antifungal tedavinin önemi inkar edilemez. Bununla birlikte Morrell ve Garey'in çalışmalarında in vitro duyarlılığın tedavinin uygun olup olmamasını içermemesi bu çalışmalardaki sonuçları ve sonuçlarımızı karşılaştırmayı bir ölçüde kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda SVK'nın kandidemi tanısı konulduktan sonraki çekilme süresinin mortaliteyi değiştirmedini saptadık. Bu konuda yapılan çalışmalar kateterin çekilmesi konusunda tam bir görüş birliği oluşmasını engellemektedir. Kateter ile ilişkili kandidemilerde kateterin çekilmesinin yararı konusunda kanıt düzeyi yüksek olmakla birlikte, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) klavuzu tüm kandidemilerde kateterin çekilmesini önermektedir. Bu konuda prospektif çalışmalara gerek vardır (52, 83, 84, 85).

### **Kolonizasyonun Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda kandidemi tanısı alan hastalardaki farklı anatomik bölgedeki kolonizasyon ve kolonizasyon indeksini (Pittet indeksi) inceledik. Kandidemi tanısı anında 40 hastanın 35'inin (%87.5) en az bir anatomik

bölgesinde kandida kolonizasyonu saptandı. Solunum, GİS ve üriner kolonizasyonu dikkate aldığımızda, bu 3 bölgeden herhangi birinde kolonizasyonu olan 35 hastanın 26'sında (%74.3) kandidemiye neden olan aynı tür ile kolonizasyon vardı. Toplam 40 hasta dikkate alındığında 3 anatomik bölge kültürlerinin birinden kandidemi etkenine tür düzeyinde benzer kolonizasyon saptanma oranı %65 idi. Bu sonuç kandidemi şüphesinde 3 anatomik bölgeden (solunum, GİS, üriner) kültür alınmasını ve bu kültürlerdeki kandida izolasyonunun kandidemi etkeninin tahmin edilmesinde yararlı olabileceğini desteklemektedir.

Cerrahi YBÜ'ndeki hastaları kapsayan ve bu alandaki en büyük çalışma olan NEMIS çalışmasında rektal kolonizasyon veya kandidürinin kandidemi gelişme riskini göstermediği saptanmıştır. Kolonize olan suşların ise kandidemiye neden olduğu gösterilmiştir (15).

Sindirim sistemi muköz membran kolonizasyonunun kandidemi saptanması öncesindeki 2 hafta içinde araştırıldığı bir çalışmada (hematoloji, YBÜ ve prematüre yenidoğan) 459 hasta incelenmiş ve kandidemiye neden olan aynı kandida türü ile kolonizasyon *C. albicans* için %80.5, *C. glabrata* için %80.6 ve *C. tropicalis* için %68.4 bulunmuştur. *C. parapsilosis* için ise bu oran %30 olarak saptanmıştır (68).

Yapılan başka çalışmalarda da kolonize olan suşlar ile enfeksiyona yol açan suşların önemli bir kısmının aynı olduğu gösterilmiştir (43,45).

Bir başka çalışma da ise *C. albicans* kandidemilerinde aynı kandida türleri ile kolonizasyon, non-*C. albicans* türlerine göre daha fazla bulunmuştur (80).

Çalışmamızda ise kandidemi etkeni ile benzer kolonizasyon oranları *C. albicans* ve *non-C. albicans* türlerinde farklı değildi ve benzerlik oranları ise her bir anatomik bölge için %50'nin altında idi.

Günümüzde yapılmış olan en büyük çok merkezli çalışmada rektal ve üriner kolonizasyonunun daha sonra gelişebilecek invazif kandidoz açısından riski arttırmadığı gösterilmiştir (43).

Nötropenik olmayan ve YBÜ'nde takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada solunum yolu veya sindirim sistemi (boğaz veya mide aspiratı) kolonizasyonunun veya *non-C. albicans* dışı kandida kolonizasyonunun invazif kandidoz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40).

Cerrahi YBÜ'nde yapılan bir başka çalışmada ise rektum veya ostomi drenajı kültürü veya idrar ve/veya trakeal aspirat kültürü negatif olan hastalarda invazif kandidoz gelişmediği gösterilmiştir (44).

Çalışmamızda ise kandidemisi olan ve kolonizasyonu olmayan hasta oranı %12.5 idi. Kandidemi etkenine benzer kolonizasyon saptanması açısından anatomik bölgeler arasında fark saptamadık. Bu sonuç 3 anatomik bölgenin etkeni tahmin etme açısından birbirlerine üstün olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmalara bakıldığında akılda tutulması gereken nokta; klinik olarak önemli herhangi bir bölgedeki kandida kolonizasyonu bir hastalık değil risk faktörüdür. Buna karşın invazif kandidoz açısından riskte olan bir hastada kandida kolonizasyonunun olmaması ise büyük olasılıkla invazif kandidoz olmadığını destekler (3).

Pittet ve ark. tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi (kandida üremesi olan anatomik bölge sayısı/kültür alınan anatomik bölge sayısı), kolonizasyon ile enfeksiyonun ayırımında cerrahi geçirmiş kritik hastalarda

yararlı bulunmuştur. Eşik değeri olarak 0.5 alındığında, kolonizasyon indeksinin 0.5 veya daha yüksek olmasının enfeksiyonu olan hastayı daha doğru olarak saptadığı gösterilmiştir. İnvazif kandidoz gelişen tüm hastalar enfeksiyon öncesi bu eşik değere ulaşmışlardır (40).

Çalışmamızda kandidemi saptanan ve 40 hastanın %74'ünde Pittet indeksi pozitif bulundu. Kandidemi etkeni ile tür düzeyinde benzerlik ve aynı türler içinde moleküler benzerlik dikkate alındığında bu oran sırasıyla %69 ve %60 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, pozitiflik oranı YBÜ dışı hastalarda da YBÜ hastalarına göre farklı değildi. *C. albicans* kandidemilerinde ise *non-C. albicans* kandidemilerine göre pozitiflik oranı daha yüksek idi. *C. parapsilosis* kandidemilerindeki pozitiflik oranları da *C. albicans*'a göre daha düşük idi.

Batın cerrahisi geçiren tüm hastalarda Pittet indeksi pozitifliği %100 idi. Kandidemi şüphesi olan hastalarda en azından 3 anatomik bölgeden (solunum, GİS, üriner) fungal kolonizasyonu değerlendirmek amacıyla kültür alınabilir ve Pittet indeksi pozitifliği de bir risk faktörü gibi ele alınabilir düşüncesindeyiz. Özellikle batın cerrahisi geçirmiş ve kandidemi şüphesi olan hastalarda da Pittet indeksinin bu şekilde bakılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda aynı türdeki kandidemi etkeni ve kolonizasyonları için yaptığımız moleküler çalışmada, sadece 2 hastada kandidemi etkeni ve kolonizasyonlar karyotipleme ile farklı idi. Bu sonuç kolonizasyonların değerlendirilmesinde geleneksel yöntemlerle tür düzeyindeki identifikasyonun yeterli olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak kandidemi şüphesi olan hastalarda risk faktörleri değerlendirilmeli ve risk faktörlerinin farklı hasta gruplarında aynı olmayabileceği dikkate alınmalıdır. Kandidemi şüphesinde en az 3 anatomik bölgede (solunum, GİS, üriner) kandida kolonizasyonu araştırılmasının

ampirik tedavi başlama zamanı ve ampirik tedavi seçiminde yararlı olacağını düşünmekteyiz. Kolonizasyonların değerlendirilmesinde ise tür düzeyinde ayırımın yapılması yeterli olacaktır.





17-Koç NA. Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* Türlerinin mikolojik özellikleri. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu Tutanakları 21-22 Haziran 2002, Editörler: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Basımevi, 2002;43:37-45.

18-Wickerham LJ, Burton KA Carbon assimilation tests for the classification of yeasts. *J Bacteriol* 1948;56: 363-71.

19-Yücel A, Kantarcıoğlu AS, Pathogenicity determinants of *Candida*. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31:172-86.

20-İnci R, *Candida* enfeksiyonlarının patogenezinde konağın rolü. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu Tutanakları, 21-22 Haziran 2002 Editörler: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Basımevi, 2002;43:71-83.

21-Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *TRENDS in Microbiology* 2001;9:327-35.

22-Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Mannoproteins, adherence, hydrophobicity, haemolysis, antiphagocytosis feature. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35:1-11.

23-Martin PJ, Uria JA, Johnson AD. Phenotypic switching in *Candida albicans* is controlled by a SIR2 gene. *The EMBO Journal* 1999;18:2580-92.

24-Ünlü-Vardar G. *Candida albicans*'ın adezin-reseptör ilişkileri. Birinci Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanakları, 4-6 Mayıs 1999 Editörler: Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1999;137-141.

25-Shoham S, Levitz MS. The Immune response to fungal infections. *Br J Haematol* 2005;129;569-82.



26-Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:213-20.

27-Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.

28-Hamal P, Kappe R, Rimek D. Rate of transmission and endogenous origin of *Candida albicans* and *Candida glabrata* on adult intensive care units studied by pulsed field gel electrophoresis. *J Hosp Infect* 2001;49:37-42.

29-Aşçıoğlu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.

30-Edwards JE Jr. *Candida species* in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds: Principles and practice of Infectious Diseases. Newyork; Churchill Livingstone 2007; 2938-51.

31-Holzheimer RG, Dralle H. Management of mycoses in surgical patients review of literature. *Eur J Res* 2002;7:200-26.

32-Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.

33-Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Jhonson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.

34-Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, Boktour M, Thornby J, Hachem R, Bodey GP, Raad II. Risk factors for *Candida tropicalis* fungemia in patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;40:17-20.

35-Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayata J, Alonso-Tarres C, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa A. and the Barcelona Candidemia Project Group. 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. *J Clin Microbiol* 2006;44:1681-5.

36-Slavinski SA, Morgan j, Lott T, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.

37-Pfaller MA, Diekema DJ, Colombo AL, Kibbler C, Peng K, Gibbs DL, Newel VA and the Global Antifungal Surveillance Group. *Candida rugosa*, an emerging pathogen with resistance to azoles: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2006;44:3578-82.

38-D'Antonio D, Violante B, Mazzoni A, et al. A nosocomial cluster of *Candida inconspicua* infections in patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1998;36:792-5.

39-Sugita T, Takeo K, Ohkusu M, et al. Fluconazole-resistant pathogens *Candida inconspicua* and *Candida norvegensis*: DNA Sequence diversity of the rRNA Intergenic spacer region, antifungal drug susceptibility, and extracellular enzyme production. *Microbiol Immunol* 2004;48:761-6.

40-Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.

41-Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:293-301.

42-Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, et al. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:975-80.

43-Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1998;148:2642-5.

44-Zaoutis TE, Greves M, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin S. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *J Ped Infect Dis* 2004;23:635-41.

45-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;41:1232-9.

46-Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004;48:181-92.

47-Alonso-Valle H, Acha O, Garcio-Palamo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:254-7.

48-Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-7.

49-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;17:103-9.

50-Jones MJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:32-45.

51-Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59.

52-Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.

53-Rello J, Esandi MA, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida spp.* isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.

54-Elbiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida species* from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.

55-Odabaşı Z, Mattiuzzi G, Estey Elihu, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cut-off development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.

56-Bar N, Hecker H. Candida infections in patients of the intensive care unit. Significance of serum antigens and antibodies. *Mycoses* 2002; 45: 22-28.

57-Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al. Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002;51:433-42.

58-Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.

59-Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson co-morbidity score. *BMC Cancer* 2004;4:1-8.

60-Goffi L, Saba V, Ghiselli R, Necozone S, Mattei A, Carle F. Preoperative APACHE II and ASA Scores in patients having major general surgical operations: prognostic value and potential clinical applications. *Eur J of Surg* 1999;8:730-5.

61-Cheng YR, Lin LC, Young GT, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39:155-61.

62-Centers for Disease Control and Prevention. Organization and implementation of infection control programs section XV. (From: Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital epidemiology and infection control, 3<sup>rd</sup> ed, Mayhall CG, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702).

63-Rho J, Shin JH, Song JW, et al. Molecular investigation of two consecutive nosocomial cluster of *Candida tropicalis* candiduria using Pulsed-Field Gel Electrophoresis. J Microbiol 2004;42:80-6.

64-Lupetti A, Tavanti A, Davini P, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2002;40:2363-9.

65-Jabra-Rizk MA, Baqui AAMA, Kelley JI, Falkler Jr. WA, Merz WG, Meiller TF. Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. J Clin Microbiol 1999;37:321-6.

66-Fisher-Hoch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis; an epidemic of the 1980s. Clin Infect Dis 1995;21:897-904.

67-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;42:1512-7

68-Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:317-22.

69-Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, Rijdt TD, Maertens J, Wijngaerden EV. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, distribution and antifungal susceptibility of causative species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:541-7.

70-Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir C, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2005;49:134-8.

71-Macphail GLP, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002;45:141-5.

72-Solmaz C, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O and Ozkaya G. Nosocomial candidemia in children :results of a 9-year study. *Mycoses* 2007;52:248-57.

73-Safdar A, Perlin DS, Armstrong D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:11-6.

74-Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.

75-Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989;87:614-20.

76-Bassetti M, Trecarichi EM, Sanguinetti M, et al. Incidence, risk factors and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:325-31.

77-Pappo I, Polacheck I, Zmora O, Feigin E, Freund HR. Altered gut barrier function to *Candida* during parenteral nutrition. *Nutrition* 1994;10:151-4.

78-Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon C; EPCAN Study Group. Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007;50:302-10.

79-Borzotta AP, Beardsley K. Candida infections in critically ill trauma patients. *Arch Surg* 1999;134:657-65.

80-Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A and the Barcelona Candidemia Project Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* Bloodstream Infections: Results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-35.

81-Garey KW, Rege M, Pai MP, Bearden MT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality: institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.

82-Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida species* infections. *J Antimicrob Chemother.* Sep 2007;60(3):613-8.

83-Pasqualotto AC, Severo LC. The importance of central venous catheter removal in patients with candidemia: time to rethink our practice? *Clin Microbiol Infect* 2008;14:2-4.

84-Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1119-27.

85-Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa



A; Barcelona candidemia project study group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidemia. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:788-93.

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrencilik ve asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Sayın Prof. Dr. Kaya Kılıçturgay'a, Sayın Prof. Dr. Feridun Gökırmak'a, Sayın Prof. Dr. Okan Töre' ye, Sayın Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, Sayın Prof. Dr. Güher Göral'a, Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık'a, asistanlığım boyunca her konuda yoğun ilgisini ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, tezimin oluşumu ve yürütülmesinde büyük emeği, desteği olan ve bana mikolojiyi sevdiren Sayın Prof. Dr. Beyza Ener'e, tezimin moleküler çalışma aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Saraçlı'ya, 5,5 yıllık asistanlığım boyunca her zaman her konuda desteklerini hissettiğim Sayın Yard. Doç. Dr. Emel Yılmaz ve Sayın Doç. Dr. Cüneyt Özakın'a, yetişmemde emekleri olan hocalarım, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Sayın Uzm. Dr. Sevim Akçağlar'a, Sayın Uzm. Dr. Oktay Alver'e, istatistik çalışmalarında zaman ve emeğini esirgemeyen Sayın Dr. Gökhan Ocakoğlu' na, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, laboratuvarda benimle beraber koşturduğu, üzöldüğu ve sevindiği için Sayın Nuran Akgöl'e, usta-çırak mantığı üzerine kurulmuş hekimlik bilincimle kendilerinden birşeyler öğrendiğim, başhemşiremiz Sayın Embiye Soydan ve başteknisyenimizin Sayın Sıddıka Aşıcı şahsında tüm klinik, laboratuvar, poliklinik ve kan merkezindeki hemşire, biyolog, teknisyen arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın diğer tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana hissettirdikleri, öncelik, hassasiyet, emek, sonsuz sevgi ve destek için aileme, özellikle gösterdikleri sabır için oğlum ve eşime teşekkür ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1974'te Elbistan'da doğdum. İlköğrenimimi Elbistan Gazipaşa İlkokulunda, orta ve lise eğitimimi Elbistan Mükrimin Halil Lisesi'nde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1992-98 yılları arasında tıp eğitimimi tamamladıktan sonra Osmangazi Belediyesi; Dikkaldırım, Soğukkuyu, Demirkapı, Güneştepe Sağlık ünitelerinde poliklinik hekimliği yaptım. Daha sonra Bursa SSK Çocuk Hastanesinde acil hekimliği görevime devam ettim. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim, bir çocuk annesiyim.