



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI KLİNİKLERİNDE KANDİDEMİ SAPTANAN OLGULARDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ:
BEŞ YILLIK RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Sümeyye ERTEK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI KLİNİKLERİNDE KANDİDEMİ SAPTANAN OLGULARDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ:
BEŞ YILLIK RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Sümeyye ERTEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Solmaz ÇELEBİ

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş Ve Amaç	1
Genel Bilgiler.....	3
Materyal Ve Metod	29
Bulgular	31
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar	46
Teşekkür	55
Özgeçmiş	56

ÖZET

Kandidemi, invaziv kandidiyazis olgularının en sık görülen enfeksiyon tipidir. Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir hastanenin çocuk kliniklerinde kandidemi olan olguların klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'nde yatarak izlenen olgular arasında toplam 37 olguda kandidemi atağı tespit edildi. Olguların %62'si erkek olup, ortalanca yaşı 39.9 aydı (15 gün–192 ay). Olguların en sık altta yatan hastalığı hematolojik olmak üzere malignansiler (%30), takiben ise prematürite (%24) idi. Olguların %67'si (n=25) yoğun bakım ünitesinde izlenmekteydi, %54'ü (n=20) entübeydi. Olguların %81'inde (n=30) santral venöz kateter, %76'sında (n=28) total parenteral nutrisyon alımı, %42'sinde (n=16) geçirilmiş operasyon vardı. Olguların %38'i (n=14) immünsüpresan tedavi almakta olup %22'si (n=8) nötropenikti. Atakların %73'ünde (n=27) eşlik eden bakteriyemi durumu olup, olguların %80'i (n=30) kandidemi atağı sırasında eş zamanlı geniş spektrumlu antibiyotik alıyordu. Olguların %73'ünde albicans dışı kandidemilerde üremiş olup en sık *C. parapsilosis* (%45,9) izole edildi. Albicans dışı kandidalarda tam kan sayımında beyaz küre, nötrofil, trombosit sayıları daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.004$, $p=0.022$). Olguların %27'si (n=10) kaybedilmiş olup, albicans ve albicans dışı kandidemiler arasında mortalite açısından istatistiksel fark görülmedi ($p=0,694$). Trombositopeni varlığı ve mekanik ventilasyon uygulaması mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak bulundu (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.01$).

Sonuç olarak, çalışmamızda kandidemili olguların çoğunun yoğun bakım ünitesinde entübe olarak izlendiği, büyük çoğunluğunun ise geniş spektrumlu antibiyotik aldığı, santral venöz kateteri olup total parenteral nutrisyon aldığı gözlemlendi. Çalışmamızda kandidemili çocuklarda mortalite

oranı %27 olup, mekanik ventilasyon uygulanması ve trombositopeni varlığı mortaliteyi etkileyen faktörler olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk dönemi, kandidemi, mortalite.

SUMMARY

Determination of Risk Factors in Patients With Candidemia in Pediatric Clinics of Bursa Uludağ University Medical Faculty: Five-Year Retrospective Study

Candidemia is the most common type of infection in patients with invasive candidiasis. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients with candidemia in a pediatric clinic of a tertiary hospital retrospectively.

In 37 cases followed up at Uludağ University Faculty of Medicine Pediatric Clinics between January 2013-December 2017, candidemia attacks were detected. Sixty two percent of the cases were male and the median age was 39.9 months (15 days–192 months). The most frequent underlying diseases were malignancies (30%), especially hematologic, followed by prematurity (24%). 67% (n=25) of the patients were followed up in the intensive care unit and 54% (n=20) were intubated. Eighty one percent of the patients (n=30) had central venous catheter, 76% (n=28) had total parenteral nutrition, and 42% (n=16) had previous operation. Thirty eight percent (n=14) of the patients were receiving immunosuppressant therapy and 22% (n=8) were neutropenic. Seventy three percent (n=27) of the episodes had concomitant bacteremia and 80% (n=30) of the patients were receiving simultaneous broad-spectrum antibiotics during the candidaemia attack. In 73% of the cases, non-albicans candida was isolated, and *C. parapsilosis* (45,9%) was the most common pathogen. White blood cell, neutrophil and platelet counts were found to be lower in non-albicans candida than in *C. albicans* ($p=0.009$, $p=0.004$, $p=0.022$, respectively). The mortality rate was 27% of all children with candidemia in the present study, there was no statistical difference between albicans and non-albicans candida in terms of mortality ($p=0.694$). Predisposing factors

associated with candidemia-related deaths were presence of thrombocytopenia and mechanical ventilation ($p=0.01$, $p=0.01$, respectively).

Conclusion, in this study, it was found that most of the patients with candidaemia were intubated in the intensive care unit, and the majority of them received broad-spectrum antibiotics, had central venous catheter and received total parenteral nutrition. The mortality rate was 27% of all children with candidemia in this study. Predisposing factors associated with candidemia-related deaths were presence of thrombocytopenia and mechanical ventilation.

Key Words: Childhood, candidemia, mortality.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişen cerrahi teknikler, tanı ve tedavi amaçlı yapılan invaziv girişimler, immün yetmezlikli hastaların sayısal artışı ve yaşam süresinde uzamaya bağlı olarak sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE) sıklığında artış gözlenmektedir. Özellikle organ transplantasyonu ve kanser tedavilerinin yoğun olarak uygulandığı, büyük cerrahi girişimlerin yapıldığı, yoğun bakım ünitelerine sahip üçüncü basamak hastanelerde gelişen enfeksiyonlar önemli sorun yaratmaktadır. SHİE tanımı hastaneye başvuru sırasında enfeksiyonu bulunmayan bir hastanın hastaneye kabulünden 48 saat sonrasında veya taburculuktan sonraki 10 gün içinde enfeksiyon gelişmesidir (1). Dağılımı çocuklarda erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Erişkinlerde idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve cerrahi yara enfeksiyonları daha sık görülürken, çocuklarda ve yenidoğanlarda kan dolaşımı enfeksiyonları daha sık görülmektedir. SHİE oranları çocuk yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) başvuru ve taburculukların %2 ile %13'ü arasında değişmektedir. Yenidoğan YBÜ'de ise doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak daha sık olmakla birlikte %7 ile %25 oranında görülmektedir. Altta yatan hastalığı bulunan çocuklarda uzamış yatış öyküsü ve komplikasyon gelişimi riski artırmaktadır (1, 2).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık görülen etkenler *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokok türleri, çeşitli gram negatif basiller ve kandida türleridir (2). Kandida türlerinin sıklığı son birkaç dekattır giderek artış göstermekte, kandida enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedeni haline gelmektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan kritik hastalarda, immün yetmezlikli çocuklarda ve prematüre bebeklerde sık görülmektedir (3-5).

Kandidemi; invaziv kandidiyazis olgularının en sık görülen enfeksiyon tipidir. Kandidemi sıklıkla nötropenik ve/veya diğer immünsüpresif/immün yetmezlikli hastalarda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid gibi immün baskılayıcı ilaç alan özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalarda görülür ve tedavide sorun teşkil eder (6).

Candida albicans en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda kandidemilerde albicans dışı kandida türlerinin arttığı gösterilmektedir (7,8). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve immünsüprese hastaların sayısındaki artış son yıllarda kandidemi insidansında artışa yol açmıştır. Kandida türleri doğumdan hemen sonra mukokutanöz membranlarda kolonize olan gastrointestinal sistemin normal flora elemanlarıdır. Floradaki sayıları ve baskınlıkları artığında ise cerrahi girişim veya kemoterapi gibi epitel dokunun hasar gördüğü durumlarda kolaylıkla kan dolaşımına katılabilirler. Ayrıca protez ve kateter yüzeyinde biofilm oluşumu yaptıkları da bilinmektedir (9). Bu durumun en önemli nedenleri arasında profilaktik ve ampirik tedavide antifungallerin özellikle de azol grubu antifungallerin kullanılmasıdır (10,11). Azol grubu antifungallerin yoğun olarak kullanımı hem *C. albicans* türlerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına hem de intrinsik olarak azollere göreceli olarak daha az duyarlı (*C. glabrata*) veya dirençli (*C. krusei*) suşlarının artışına neden olmaktadır (12-14). Yapılan çalışmalarda kandidemi etkenleri yıllara, ülkelere, merkezlere göre değişmektedir. Dünya’da ve Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde ve nütropenik olgularda kandidemi insidansı 2-14/100000 olup; 4. sıklıkta görülen nozokomiyal kan akımı enfeksiyonudur (15). Kandidemi hızlı ve progresif seyreder; tanı ve tedavisi zordur, mortalite oranlarını artırır ve hastanede yatış süresinde uzamaya yol açar. Kandidemide mortalite oranı %20-50 olarak bildirilmektedir (16). Bu enfeksiyonların doğru tanınması ve iyi tedavi edilmesi için merkezlerin sürveyans çalışmalarını belirli aralıklarla yapması, verilen tedavi ve profilaksi tercihlerinin gözden geçirilmesi gereklidir.

Bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniklerinde izlenen hastalarda kandidemi sıklığı, türlerin dağılımı ve klinik bulgularının yıllara göre dağılım özellikleri ve değişimlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Hücre Yapısı Ve Mikrobiyoloji

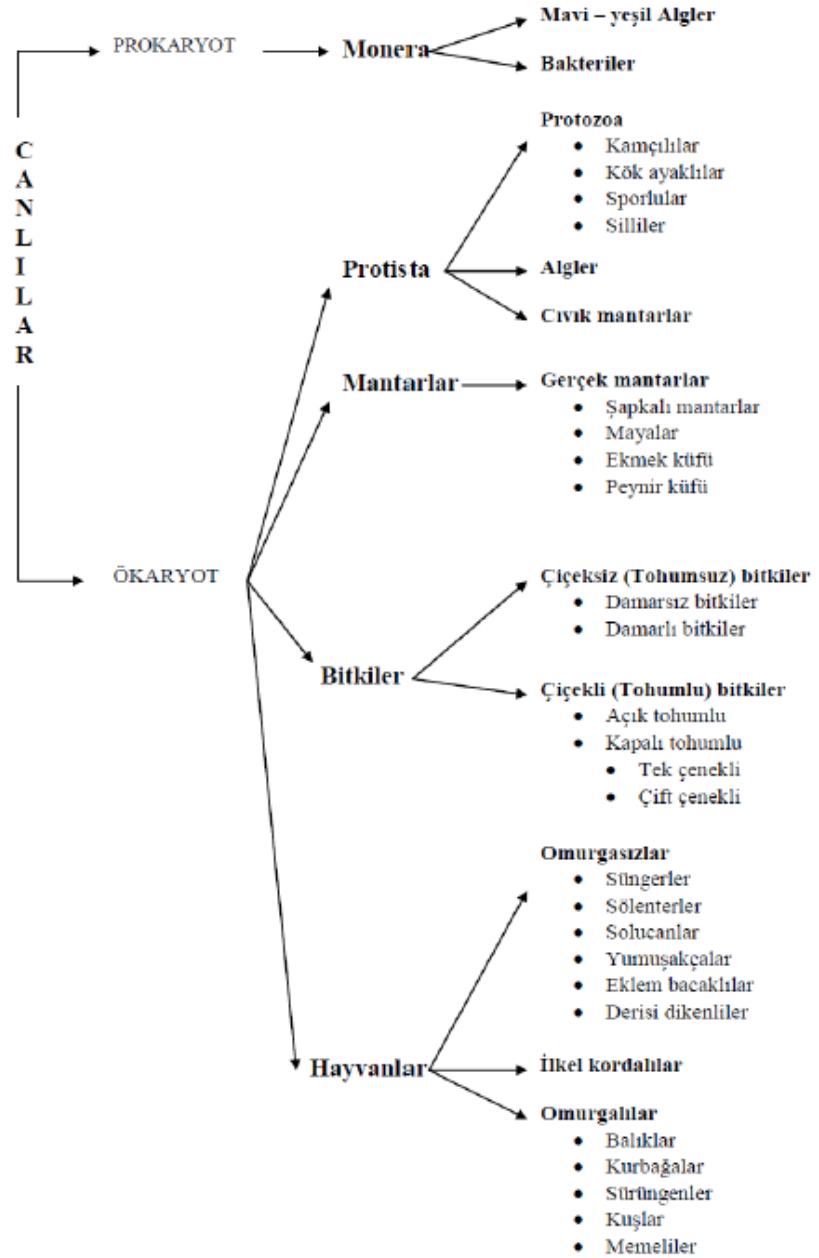
Mantarlar ökaryotik canlılar sınıfındadır (Şekil 1). Kandida çok katlı hücre duvarına ve hücre membranına sahiptir. Hücre duvarı hücreye şeklini verir ve osmotik basınca bağlı patlamaya karşı korur, moleküllerin hücre içine ve dışına geçişinde rol oynar. Hücre duvarını temel olarak karbohidratlar (%80-90), proteinler (%5-15) ve lipidler (%2-5) oluşturur. Karbohidratların %20-30'u mannoproteinlerden, %50-60'ı beta glukanlardan ve %0,6-2,7'si kitinden oluşur (Şekil 2). Mannoproteinlerdeki farklılıklar kandida alt türlerinin ayrılması için kullanılır. Kandidaların hücre duvarında bulunan lipidler ise sterol esterleri (zimosterol), serbest sterol (ergosterol), trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşmaktadır (13).

Kandida hücreleri ökaryotik olduklarından membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Çekirdek içerisinde; çekirdekçik ve lineer kromozomlar bulunur. Sitoplazmada; mitokondri, golgi aygıtı, vakuoller, çeşitli veziküller ve 80-S ribozomlar yer alır. Hücre sitoplazmasında, mantarın yaşamında önemli yer tutan ve turgor basıncına karşı koyan hücre iskeleti vardır. Mikrotübül, aktin ve miyozin komponentlerini içerir. Hücre duvarı ve hücre membranı ile ilişkidir (17).

Kandida türlerinin çoğu yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik kültürlerde iyi ürerler. Koloniler genellikle 24 saatte oluşmasına rağmen, belirgin üreme genellikle 48-72 saat arasında gerçekleşir. Kandida türleri 4-6 µm boyutlarında, ince duvarlı, tomurcuklanarak üreyen oval veya yuvarlağımsı hücrelerdir (Şekil 3). Organizmada genellikle tek hücreli olarak bulunurlar ancak bazı durumlarda yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında; *C. albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (Şekil 4) (14,17).

Kandida türleri, Sabouraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37 °C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli-

beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Özellikle patojen olan türler 25-37°C’de, saprofit özellik gösteren türler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. Ancak kesin tür tanımlaması ilk üreme tesbiti sonrası yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile yapılır (Tablo 1) (17).

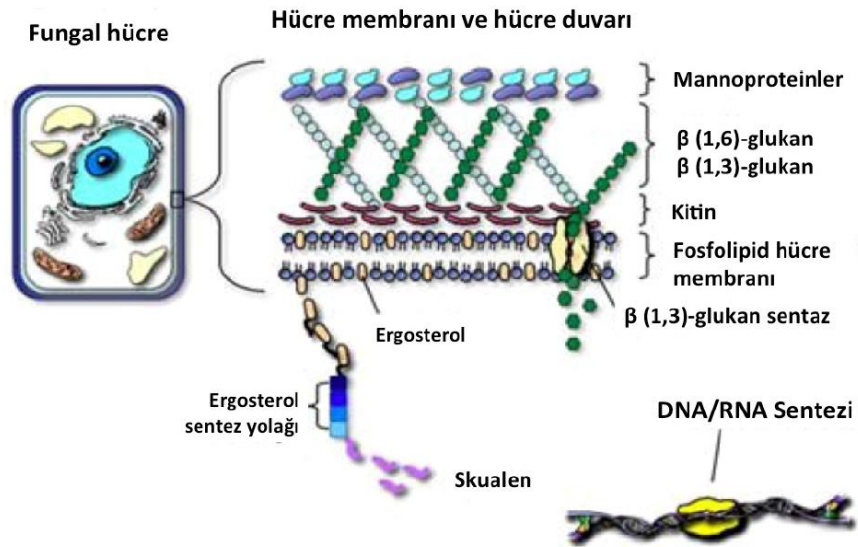


Şekil 1: Canlıların sınıflandırılması

Tablo 1: Bazı kandida türlerinin biyokimyasal özellikleri

	G	MA	SU	TR	GA	SE	KS	R	L	D	ME	U	NO ₃	NO ₂
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

G; glukoz, MA; maltoz, SU; sukroz, TR; trehaloz, GA; galaktoz, SE; sellobiyoz, KS; ksiloz, R; rafinoz, L; laktoz, D; dulsitol, ME; melibiyoz, U; üreaz, NO₃; nitrat, NO₂; nitrit

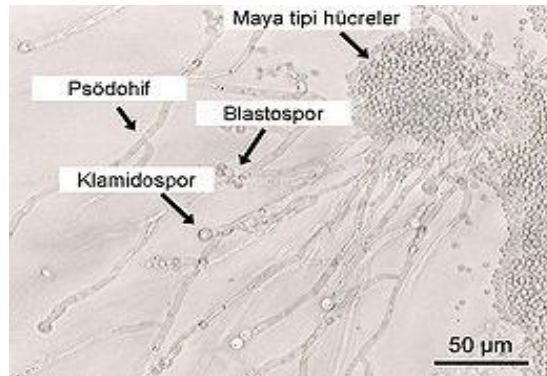


Şekil 2: Mantar hücre yapısı



Şekil 3: *Candida* kolonilerinin görünümü

Candida albicans iki morfolojik test ile diğer *Candida* türlerinden ayrılır. Serum içinde 37°C'de iki saat inkübe edildiğinde *C. albicans* türleri gerçek hif oluşturmakta, ana hücreden boğum oluşturmada borucuk olarak uzar ve "germ-tüp" adı verilen yapıyı oluşturur. *C. tropicalis* gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar, sükrozu asimile eder ve bu özelliği ile kendisine çok benzeyen ancak sükrozu asimile etmeyen *C. paratropicalis*'ten ayrılır. *C. glabrata*'nın en önemli karakteristik özelliği mısır unlu agarda hifa veya psödohifa görülmemesidir. *C. parapsilosis* eğri ve göreceli olarak kısa psödohife ve nadiren dev hücreleri çağrıştıran geniş hifa elementleri içeren bir türdür. *C. lusitanae* morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e benzer, sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bu mantarlardan ayırt edilir. *C. krusei* siklohekzimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez. *C. guilliermondi* kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliğine sahiptir ve göreceli olarak kısa psödohiflere sahiptir (18).



Şekil 4: *Candida albicans*'ın dimorfik görünümü

2. Virölans Faktörleri Ve Patogenez

Kandida türlerinin virölans faktörleri; germ tüp oluşturmaları, “slime” faktörü, ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonu sağlayan yüzey integrin benzeri moleküller, sideroforları kullanabilme özelliği, proteaz, fosfolipaz, hyalüronidaz, kondroitin fosfataz, kitinaz, esteraz ve lipaz enzimleri, endotoksin benzeri aktivite, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, fenotipik değişim ve hücre duvar bileşenleridir (17,18). Bu virölans faktörleri kandida enfeksiyonlarının meydana gelmesinde önemli rol oynar. Ancak fırsatçı mantar enfeksiyonlarında konağa ait faktörler daha ön plana çıkmaktadır (17).

Kandidaların oral ve vaginal epitel hücrelerine, fibronektine, endotele, trombosit fibrin pıhtılarına ve plastik materyale adezyonu patogeneizde önemlidir (17-19). Kandidaların mukozal epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır. Kandida enfeksiyonları içerisinde en sık görülen tür olan *C. albicans*'ın önemli özelliklerinin başında da mukozal yüzeylere yapışmayı sağlayan adezyon yeteneği gelmektedir (19).

Yabancı cisimlerin implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum veya kan gibi cismi çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin) yüzey üzerinde birikerek hazırlayıcı biyofilm (conditioning film) tabakası oluştururlar. Mikroorganizmalar, genellikle çıplak cismin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon, geri dönüşümlü, gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı kandida türleri ‘slime’ benzeri yapılar oluşturabilmektedir (18,19). Mikroorganizmalar, bu slime tabakası içinde çoğalarak, ikincil kalın bir film tabakasına yol açarlar. Kandida türlerinin yabancı cisimlere ‘slime’ faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hem de vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesini sağlar, bu özellikler mantar enfeksiyonları açısından ve klinik açıdan da sorun yaratan önemli bir durumdur (19).

Kandida biyofilminin antifungal direnç gelişimine de katkıları olduğu düşünülmektedir. Direnç gelişimi ekstraselüler matriks miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlaması, membran lokalize efluks pompalarının fazla ekspresyonu (MDR1, CDR1 ve CDR2 genleri) ve biyofilmdeki sterol miktarı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Kandida biyofilminin santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, periton diyaliz kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, ventriküloperitoneal şantlarda enfeksiyon tedavisinde güçlükler neden olduğu gösterilmiştir (20).

Kandida türlerinin bir diğer virülans faktörü sideroforları kullanma yeteneğidir. Mantarlar, diğer mikroorganizmalar gibi üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliği durumunda, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler. Bu onlara, diğer olası etkenler arasında avantaj sağlar ve patojenik özelliklerini arttırmış olurlar (19,20).

Kandida türleri, dokulara yayılmalarını kolaylaştıran enzimler salgırlar. Bu enzimlerden en önemlileri proteinaz ve fosfolipazdır. İlk olarak Staib ve arkadaşları, tarafından saptanan hücre dışı proteazı, moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile araştırılmış ve sekretuvar aspartil proteinazı (SAP) salgılanmasının on üyeden oluşan SAP adı verilen bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği belirlenmiştir. Fosfolipaz B (PLB) ve SAP genleri insanlarda farklı olarak eksprese edilmektedir (22). Naglik ve arkadaşları oral veya vajinal kandida kolonizasyonu veya hastalığı olan 137 hastada gen analizi yapmışlardır (22). Hem kolonizasyon hem de hastalık durumunda en sık SAP2 ve SAP5'in sıklıkla eksprese olduğunu göstermişlerdir. Diğer genlerin ekspresyonunun hastalık ile korele olduğu ancak taşıyıcılıkla korele olmadığı gösterilmiştir. SAP1, SAP3 ve SAP 8 hem oral hem de vajinal kandidiaziste eksprese edildiği fakat vajinal enfeksiyonlarda daha fazla saptandığı görülmüştür. PLB1'in oral kandidiazis ile ilişkisi saptanırken, vajinal kandidiazis ile ilişkisi gösterilmemiştir (13). SAP gen ailesinin *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* gibi patojen türlerde bulunması, *Saccharomyces cerevisiae* gibi patojen olmayan mayalarda bulunmaması patojenite ile ilişkisini göstermektedir (23). Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının tedavisinde kullanılan insan

immün yetmezlik virüsü (HIV)-proteaz inhibitörlerinin, SAP enzimlerini inhibe ederek, *C. albicans*'ın adezyonunu azalttığının gösterilmesi ve bu tedaviyi alan AIDS hastalarında orofaringeal kandidiazise daha az rastlanması SAP enzimlerinin önemini vurgulamaktadır. SAP enziminin temel işlevlerinden biri, konak proteinlerini parçalayarak serbest nitrojen açığa çıkışını sağlamaktır (19,23). Bu enzimler konak hücre yüzey yapılarını ve hücreler arası yapıları parçalayarak mikroorganizmanın adezyon ile invazyonunda ve konak immün sistem hücrelerini parçalayarak konak savunmasının bozulmasında rol oynamaktadır (23,24). Keratin, kollajen, laminin, fibronektin, müsin gibi hücre dışı ve hücre yüzey proteinlerinin; laktoferrin, α -makroglobulin makrofaj enzimleri gibi konak savunma proteinlerinin ve immünglobulinlerin özellikle SAP enzimi tarafından parçalandığı da belirtilmektedir (23,24).

Dokulara yayılmayı kolaylaştıran bir diğer enzim olan fosfolipaz, konak hücre zarındaki fosfolipitleri hidrolize ederek hücreye zarar verir. Fosfolipaz aktivitesi en çok *C. albicans*'ta görülmekle birlikte, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* ve *C. krusei* türlerinde de saptanmıştır (25).

Enfekte dokularda, *C. albicans*'ın hem maya hem de miçelli şekli bulunsa da, hif şeklinin aktif semptomlu enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, saprofit *C. albicans*'ın hemen daima maya şeklinde olduğu, çimlenmekte olan miçelli hücrelerin daha virülanslı oldukları da belirtilmiştir. Germ tüp oluşturan hücrelerin dokuya blastosporlardan 50 kat daha fazla yapıştıkları gösterilmiştir (18,19). Bu morfolojik değişim yeteneği kandida türlerine avantaj sağlamaktadır. *C. albicans*'ın hücre yüzey antijenlerinde değişiklik oluşması da virülansta önemli rol oynar (26).

Kandida türlerinin hücre duvarında bulunan mannan, adezyonu kolaylaştırmakta ve hücresel yanıtı bozarak immün sistemi baskılamaktadır (26,27).

Kandida türleri, normal mikrobiyotanın önemli bir parçasıdır. Normalde yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, bağırsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olurlar. Sağlık çalışanlarının cildinde bulunabilirler. Mikrobiyotanın dış faktörlere bağlı değişimi ile cilt ve mukoza yüzeylerinde daha yüksek oranlara ulaşabilirler. Kandida

enfeksiyonları genellikle endojen kaynaklı olsa da, insandan insana geçiş ile de kazanılabilir. Hastanede yatan hastalarda, kolonizasyon sıklığı, sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Kolonizasyon, kandidiyazis gelişiminin ilk basamağı olabilir. Ancak, kandida suşlarının genotiplendirmesi esas alınarak yapılan çalışmalarda, pek çok ciddi kandidiyazis olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir (28).

Kandida türlerinin invazyonunda, sağlam deri ve mukozalar en etkili bariyerdir. Cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, örneğin intravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar. Antimikrobiyal ajanlar, gastrointestinal kanaldaki mikrobiyotanın dağılımını etkileyerek, bakteri sayı ve çeşitliliğinde azalmaya neden olurlar ve mantarların seçilip oransal olarak artışına ve hastanede yatan hastada invaziv kandidiyazis riskinin artışına neden olurlar.

Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı oldukça etkili ikinci bir yoldur. Organizma bariyerleri aşıp kan dolaşıma geçtiğinde, savunmada psdohiflere hasar verme, blastosporları fagosit etme ve öldürme kapasitesine sahip polimorfonükleer lökositler rol oynarlar (29,30). Ciddi granlositopenisi olan hastalarda, invaziv kandidiyazis gelişmesi, savunmada granülositlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Nötrofil ve monositlerin, miyeloperoksidazının ya da hidrojen peroksit ve süperoksit anyon yapım kapasitesinin olmaması, *C. albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engeller. Bu durum miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit ve süperoksit anyon sisteminin intrasellüler öldürmede ana mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Ayrıca monosit, eozinofil ve trombositlerin'de kandida türlerini öldürme kapasiteleri vardır (31,32). Makrofaj ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin rolü de araştırılmıştır. Taschdian ve arkadaşları, immünofloresan tekniklerle, organizmayı dissemine kandidiyazisli hastaların doku makrofajları ve retiküloendotelyal hücreleri içinde göstermişlerdir (33). Aynı zamanda, doğal ldrc (NK) hücrelerin de karşı aktiviteleri olduğu belirlenmiştir (34).

Lenfositlerin savunmadaki rolünün önemi klinik gözlemlere dayanmaktadır. Kronik mukokütanöz kandidiyazis ve HIV enfeksiyonu gibi hücresel immünite bozukluklarında kandida trlarine bağlı mukozit ve mukozal

invazyon sık görülmektedir (35,36). Nadir bir hastalık olan kronik mukokütanöz kandidiyaziste kandida antijenine özgü eksiklik tanımlanmıştır. Deneysel kanıtlar mannanın, lenfositleri indükleyen en önemli antijen olduğunu ortaya koymaktadır (37).

Kandida türleri ile enfeksiyonlara karşı, savunmada hümmoral immünitenin rolü iyi tanımlanamamıştır. İmmünglobulin A defekti ve hipogamaglobulinemide ciddi mantar enfeksiyonu gözlenmemiştir. Serum opsoninleri nötrofillerin fagositozunu artırır. İmmünglobulin G ve opsonizasyonu arttıran diğer serum bileşenleri dissemine kandidiyaziste yüksek titrede saptanmıştır. Komplemanlar, in vitro ortamda blastosporların optimal opsonizasyonu için gereklidir (38). Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynar (39).

3. Epidemiyoloji Ve Ekoloji

C. albicans toprakta, pek çok türde kolonize olarak canlılarda, hastane çevresinde, cansız cisimlerde ve yiyeceklerde bulunabilir. Albicans dışı suşlar ise hayvanlarda ve çevrede bulunabilir. Kandida türleri laboratuvar kontaminantı olarak nadiren saptanır. Ancak bu durumun iyi anlaşılabilmesi hastaların kültür sonuçlarının yorumlanmasında ve tedavi yönetiminde yanlışlıklara neden olabilmektedir (17).

Organizmalar insanlarda kommensal olarak yaşar ve ciltte, gastrointestinal sistem boyunca, çıkarılan balgamda, kadınlarda genital yolda, foley kateteri bulunanlarda idrarda sıklıkla bulunurlar. Özellikle sağlık çalışanlarında ciltte taşıyıcılık oranı oldukça yüksektir. Kandida türlerinin bazıları, insan vücudunda belirli bölgelerde yerleşme eğilimi gösterirler. *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. tropicalis*'in deri; *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın ağız; *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın dış kulak; *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın bağırsak; *C. tropicalis*'in anogenital bölge, ağız çevresi ve tırnaktan daha sık elde edildiği bildirilmiştir (14,17).

Kandida enfeksiyonlarının büyük kısmı endojen kaynaklı olsa da insandan insana geçiş de olasıdır. Örneğın yenidoğarlarda, maternal vajinal kaynaklı geçiş veya kandida balaniti bulunan sünnetsiz erkeklerle cinsel ilişki öyküsü bulunan kadınlarda kandida vajiniti gelişebilmektedir. Kandida enfeksiyonlarının en önemli ve ciddi nedenlerinden biri de hastane çevresinden etkenin kazanılmasıdır (40,41).

Kandida türleri içerisinde, yenidoğarlarda en sık enfeksiyona neden olan tür *C. albicans*'dır (42,43). Neonatal kandidiyazis tanısı ile izlenen hastaların dahil edildiğı prospektif bir çalışmada *C. albicans* oranı %66 (38/58) olarak saptanmıştır. Benzer şekilde hematopoetik kök hücre naklinden (HSCT) sonraki ilk bir yılda kandidiyazis görülen hastalarda en sık izole edilen etken %54 (31/57) oranında *C. albicans* olarak belirlenmiştir (44). Ancak zaman içerisinde kandidiyazisin epidemiyolojisi de değişmiştir, %80'lerde olan *C. albicans* oranı bazı merkezlerde %29'lara kadar gerilemiştir (45). Bu azalma eğilimine rağmen *C. albicans* yüksek organ hasarı gelişimi ve yüksek mortalite oranı ile önemini devam ettirmektedir (46). Azol grubu ilaçların artmış kullanımı hem albikas dışı türdeki kandida enfeksiyonlarına hem de azol-dirençli kandida türlerinde artışa neden olmaktadır.

C. parapsilosis hem yenidoğan hem de pediatrik hastalarda giderek daha önemli hale gelen bir kandida türüdür (42,47); 1981-1990 yıllarında neonatal kandidiazis etkenleri içinde sıklığı %5 iken, bu oranın 1991-1995 yıllarında %60'a kadar çıkmış olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır (48). *C. parapsilosis* sağlık çalışanlarının elinde en sık kolonize olan türdür (49). Hayvan modellerinde bu şekilde taşınan *C. parapsilosis*'in diğer kandida türlerine göre daha az virülan olduğu ve düşük mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42,50).

C. glabrata ve *C. krusei* daha az sıklıkta görülen ancak yüksek flukonazol direnci nedeniyle önemli kandida türleridir (51). Flukonazol profilaksisinin daha yaygın kullanıldığı erişkin hastalarda, *C. glabrata*'nın insidansı giderek artmaktadır ve tüm kandidiyazis etkenleri arasında ikinci veya üçüncü sıklıkta görülmektedir (52).

C. tropicalis, *C. albicans*'dan sonraki en sık ikinci virulan türdür ve son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır (45). Amfoterisin B'ye (AmB) dirençli *C. lusitanae*, daha nadir görülmektedir ancak kendine özgü direnç paterni nedeniyle önemli patojenler arasında yer almaktadır. Daha önceden atipik *C. albicans* izolatu olarak bilinen *C. dubliniensis* ayrı bir türdür ve özellikle insan immünyetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda sıklıkla saptanır (53). *C. guilliermondii*'nin kanserli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonuna ve *C. kefyr*'in özofajite neden olduğu bildirilmiştir (54, 55).

Kandida türleri prematüre infantlarda nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak üçüncü sıklıkta gösterilmiştir (56). Altı yenidoğan yoğun bakım servisinden 2847 bebeğin dahil edildiği prospektif bir çalışmada; kümülatif insidans vücut ağırlığı 2500 gramın üzerinde olanlarda %0,3 (3/1139), 1500 gramın altında olanlarda %3 ve 1000 gramın altında olanlarda %7 olarak saptanmıştır (57, 58). Prematüre infantlarda kandida türlerine bağlı mortalite geniş katılımlı çalışmalarda yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir (50, 56, 57). Yüksek mortalite oranına ek olarak infantlarda yaşam kalitesini etkileyecek nörogelişimsel gecikme, periventriküler lökomalazi, kronik akciğer hastalığı ve ağır prematüre retinopatisi gibi ciddi morbiditelere de neden olabilmektedir (59, 60).

Kandida türleri yenidoğanlara benzer şekilde hastanede yatan pediatrik hastalarda da sık olarak izole edilmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulan 16 yaş ve altındaki 3400'den fazla vakada üçüncü en sık izole edilen mikroorganizma kandida türleri olmuştur (61). Çok merkezli 35 çocuk yoğun bakım merkezinin katıldığı ve 500'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; kandida türleri ikinci en sık nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır (62) ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Kandidemi ilişkili mortalite 1108 pediatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada; %16 oranında saptanırken (63), bir başka kohort çalışmasında kandidemiye bağlı mortalite oranı %28 bulunmuştur (64).

Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay-91 yıl arası olan hastalarda genel kandidemi insidansı 0.56/1000 hastane yatışı olarak saptanmıştır. *C. albicans* (%57,7) en sık izole edilen tür olup, ikinci

sıklıkta *C. tropicalis* (%20,2) saptanmıştır (65). Aynı çalışma grubunun 2008-2009 yıllarında yaptıkları çalışmada en sık izole edilen türler sırasıyla *C. albicans* (%45,8), *C. tropicalis* (%24,1), *C. parapsilosis* (%14,5) olarak tesbit edilmiştir (66). Uludağ Üniversitesi'nden bildirilen bir çalışmada, 1996-2007 yılları arasındaki 743 epizodun %45'inde *C. albicans*, %26'sında *C. parapsilosis*, %7'sinde *C. tropicalis*, %7'sinde *C. krusei*, %3,5'inde *C. glabrata* saptanmıştır. Bu 12 yıllık çalışma periyodunu iki 6 yıllık periyoda ayırmışlar ve türlerin dağılımını incelemişlerdir.

Erişkinlerde *C. albicans*'ın ikinci 6 yıllık sürede arttığı, *C. parapsilosis*'in azaldığı, çocuklarda ise *C. krusei*'nin arttığı bildirilmiştir (67). Latin Amerika ülkelerinden bildirilen ve 672 kandidemi atağının incelendiği çalışmada ise; atakların %44,2'sinin çocuklarda (%23,7'si 1 yaş altında), %36,2'sinin 19-60 yaş arasında, %19,6'sının ise çok yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (68). Kandidemili hastalarda saptanan 1239 kandida izolatının yaş gruplarına göre sıklığının incelendiği bir yayında; *C. albicans*'ın en sık 60-79 yaş arasında, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in en sık 0-19 yaş arasında, *C. krusei*'nin ise en sık 20-39 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir (69).

4. Klinik

Kandida türleri vücudun birçok bölgesinde enfeksiyona neden olabilir ancak kandida enfeksiyonu bazı bölgelerde immün sistemin durumuna da bağlı olarak daha sık ve ciddi seyredebilir. Örneğin genellikle sağlıklı infantlarda kandidiyazis ağız ve diaper bölgede sık görülürken, altta yatan immünyetmezliği olanlarda kronik mukokutanöz kandidiyazis veya dissemine hastalık daha sık görülmektedir (13).

4.1. Yüzeyel ve Mukozal Enfeksiyonlar

4.1.1. Orofaringeal Kandidiazis

Pamukçuk (Akut Psödomembranöz Kandidiyazis, Moniliazis)

Pamukçuk infantlarda ve çocuklarda en yaygın görülen klinik tiptir ve genellikle sadece *C. albicans* tarafından meydana gelir. Sıklıkla dilde,

farinkste, gingiva ve bukkal mukozada görülen inci beyazı renğinde, süt kesiği görünümünde, yüzeye yapışık ve ağrısız lezyonlardır. Tanı genellikle klinik olarak konur ancak potasyum hidroksit ile sürüntü ya da hifa, psödohifa veya mantar formlarının gram boyamada gösterilmesi de tanıyı destekler. Basit kültür alınması tanı için gerekli değildir, çünkü kandida türleri normal ağız mukozasından alınan sürüntüde üreyebilmektedir (17).

Akut Atrofik Kandidiyazis (Glossit)

Dil dorsumunun, papillaların erozyonuna bağlı olarak düz ve eritematöz bir görünüm almasıdır. Genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrasında oral mikrobiyotanın değişmesine bağlı olarak glossit gelişebilir. Tipik olarak pamukçukta görülen beyaz psödomembranöz lezyonlar yoktur veya minimaldir. Glossodini (ağrılı dil) yaygın şikayetlerdendir ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kesildikten sonra semptomlar ve lezyonlar düzelir (13).

Angular şelozis, lökoplaki, kronik atrofik kandidiyazis kandida enfeksiyonlarının diğer orofaringeal tipleridir.

4.1.2. Özofagial Kandidiyazis

Genellikle altta yatan hastalığı olanlarda özellikle hematolojik malignansili, solid tümörlü veya AIDS vakalarında görülür, sağlıklı çocuklarda çok nadir bildirilmiştir (14, 17). Özofagial kandidiazisin klasik bulgusu disfajidir ancak bazı vakalar asemptomatiktir. Ağrı yutma sırasında oluşabilir ya da sürekli olarak devam edebilir; retrosternal, paravertebral, intraskapular veya subskapular bölgede görülebilir. Genellikle özofagusun distal 1/3'ü tutulur, endoskopide eritematöz ve fragil mukoza üzerinde beyaz membranlar görülür. Geniş lezyonlar, striktür, fistüller veya özofagial perforasyon gelişebilir (13, 70).

4.1.3. Gastrointestinal Kandidiyazis

Gastrointestinal kandidiyazisin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bildirilen vakaların büyük kısmında altta yatan bir hastalık vardır. Lezyonlar daha sıklıkla midede peptik ülser üzerinde veya tümör bölgesinde lokalizedir. Bununla birlikte daha nadiren kronik gastrik ülser ve gastrik perforasyon ile birlikte görülebilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda gastrointestinal bulgular çeşitli olabilir. Kanseri veya derin organ kandidiyazisi olan 109 çocuğun

değerlendirildiği bir çalışmada; antemortem ya da otopsi çalışmalarında 49 hastada özofagusta, 40'ında mide, 37'sinde ince bağırsak, 48'inde kolonda kandida lezyonları saptanmış (71). Ayrıca kandida enfeksiyonları safra kesesinde ve biliyer sistemde de gösterilmiştir (13).

İshal ve karın ağrısı olan hastaların gaitalarında kandida türleri gösterilmiştir ancak kandida ilişkili semptomlar net değildir. Bir literatür derlemesinde bu hastalara antifungal tedavi verildiğinde ishalin düzeldiği belirtilmiştir (72).

4.1.4. Diaper Dermatit

Kandidaya bağlı diaper dermatit infantlarda yaygın olarak görülür (17). Birleşik eritematöz döküntü çevresinde satellit püstüler lezyonlar ile karakterizedir (73). Genellikle perianal bölgeden başlar ve bezin temas ettiği perine bölgesine kadar yayılır. Islak bezlerin neden olduğu maserasyonlar lezyonların gelişimini kolaylaştırır. Olası kaynak gastrointestinal yoldur. Tanı lezyon bölgesinden alınan kazıntı örneğinde potasyum hidroksitli preparatta organizmanın gösterilmesi ile konur (17). Term infantlarda en sık 7-9. aylarda görülür ancak prematüre infantlarda daha erken dönemde de meydana gelebilir. Ağızda pamukçuk ile birlikte diaper dermatit bulunması sistemik hastalıkla çok nadir olarak ilişkilidir.

4.1.5. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis

Ciltte, müköz membranlarda ve tırnaklarda kandida enfeksiyonlarının tekrarlaması ve dirençli bir şekilde devam etmesi durumuna kronik mukokutanöz kandidiyazis adı verilmektedir (74). Bir hastalık grubu kabul edilen bu durum genellikle çeşitli derecelerde T-hücre bozukluğu ve kandida türlerine karşı düşük immün yanıt ile ilişkilidir. Lezyonların görünümü sıklıkla benzerdir ve HIV, inhale kortikosteroid kullanımı, otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi ve Job sendromu gibi altta yatan bir hastalık vardır (75, 76).

4.1.6. Vajinal Kandidiyazis

Puberte öncesi ve sonrasında değişmekle birlikte vajinitin yaklaşık %80'inden fazlası *C. albicans*'a bağlı olarak meydana gelir ve her zaman altta yatan ciddi bir hastalık yoktur. Sağlıklı kadınların %75'i hayatlarının herhangi

bir döneminde bu enfeksiyona maruz kalır. Ancak HIV enfeksiyonu, gebelik, diyabet ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır (77). Sıklıkla kaşıntı ile birlikte beyaz-kıvamlı bir vajinal akıntı görülür, dizüri de eşlik edebilir. Perine bölgesindeki cilt etkilenebilir ve papüler veya ülseratif lezyonlara neden olabilir (13).

4.2. İnvaziv Kandida Enfeksiyonları

Kandidemi, kan kültüründen kandida izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kandidiyazis, kandideminin de içinde bulunduğu tüm derin dokulardaki kandida enfeksiyonlarını kapsamaktadır (14). Bu derin doku enfeksiyonları karaciğer, dalak, beyin gibi organlarda gelişen kandida enfeksiyonlarıdır. Kandidiyazis immün sistemi normal kişilerde nadir görülen bir durumdur. Kandidiyazis gelişen bebeklerin büyük kısmı prematüre olup, çocuklarda genellikle altta yatan primer veya sekonder immünyetmezlik, hematolojik malignensi, transplantasyon öyküsü vardır.

Kandideminin bulgu ve semptomları özgül değildir, küçük bebeklerde vücut ısısı instabilitesi, letarji, apne, hipotansiyon, respiratuvar stres, abdominal distansiyon, hiperglisemi ve beslenme intoleransıdır (47, 78). Hastalık prezentasyonu genellikle bakteriyemiden ayırt edilemez. İmmünyetmez pediatrik hastalarda sıklıkla antibiyotik tedavisi altında ateşin devam etmesi kandidemi tanısını düşündürmelidir. Kandideminin diğer organlara dağılarak (santral sinir sistemi, böbrek, karaciğer) son-organ hasarına neden olmasına bağlı olarak da farklı klinik bulgu ve semptomlar görülebilir. Kandidemi durumunun uzun süre devam etmesi artmış disseminasyon riski ile ilişkilidir ve disseminasyon için tek pozitif kültür yeterli olabilmektedir (47, 79).

4.2.1. Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Kandida türleri, hem beyin parankiminde hem de meninkslerde enfeksiyona neden olabilir ve genellikle hematojen dissemine kandidiyazisin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Kandida menenjit saptanan hastaların yaklaşık %50'sinde diğer organlarda dissemine hastalık görülmektedir (17). Kandidemi saptanan hastaların yaklaşık %15'inde menenjit saptanmaktadır, son 30 yılda bu oran azalmasına rağmen erişkinlere göre menenjit insidansı

infantlarda hala daha yüksektir (46). Bu azalma ampirik antifungal kullanımındaki artışa bağlanmıştır.

Santral sinir sistemi (SSS) kandidiyazisi meningoensefalit şeklinde karşımıza çıkabilmektedir, sıklıkla granülomlar, parankimal apseler ve vaskülit ile sonuçlanır. Kandida menenjitisi saptanan hastalarda serebrospinal sıvıda pleositoz saptanabilir, hastaların yarısında lenfositik pleositoz vardır ve ortalama 600 hücre/mm³ görülür. Beyin omurilik sıvısı (BOS) glikozunda azalma ve proteininde artış vakaların %60'ında saptanırken, gram boyamada kandida yaklaşık %40'ında görülür (17). *C. albicans* enfeksiyonun büyük kısmının nedeni iken (%90), *C. tropicalis* bazı olgularda bildirilmiştir (17).

Klinik bulgular enfeksiyon lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Menenjit meydana geldiğinde meningeal irritasyon bulguları saptanabilir. Ancak yenidoğanlarda klinik bulgular siliktir ve tanı oldukça zordur, kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir. Kan kültüründe kandida izole edilen hastalarda lumbal ponksiyon yapılmalıdır (17). Hastalığa bağlı obstruktif hidrosefali, kalsifikasyon ve tromboz gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilir (81). SSS enfeksiyonundan şüphelenildiğinde veya gösterildiğinde mutlaka kranial görüntüleme (ultrasonografi veya tomografi) yapılması önerilir.

4.2.2. Solunum Sistemi Kandidiyazisi

Genel olarak kandida pnömonisi iki farklı formda karşımıza çıkar. Lokal veya yaygın bronkopnömoni tablosuna endobronşial inokulasyon veya hematogen yayılımla neden olmaktadır. Başlangıçta nodüler ve yaygın infiltrasyon görünümünü konjestif kalp yetmezliği ve pneumocystis pnömonisinden ayırmak oldukça güçtür. Daha nadir olarak kandida pnömonisi geçici infiltrasyon, nekrotizan pnömoni, pulmoner miçetoma veya ampiyeme neden olabilir (82, 83). Radyolojik bulguları nonspesifik olduğundan kesin tanı akciğer dokusunda fungal invazyonun gösterilmesi ile konulur. Solunum yollarında kolonizasyon oranının yüksek olması nedeniyle tanı sadece radyolojik bulgular, balgam ya da derin trakeal aspirasyon (DTA) kültüründe üreme olması ile konulamaz (84, 85). Kandida türleri bronşial enfeksiyona, larenjite, epiglottite ve laringeal protezlerde enfeksiyona neden olabilirler (17).

4.2.3. Kardiovasküler Sistem Kandidiyazisi

Kandida türleri kalbin tüm katmanlarını tutabilir ancak sıklıkla endokard tutulumu olur, nadir görülür, fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Prematüre bebekler (sepsis, umbilikal kateteri olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar) ve major kardiyak anomalisi olan ve buna bağlı operasyon geçiren hastalar risk altındadır. Kandida endokarditi ile ilişkili 6 klinik risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar; altta yatan kapak hastalığı, madde bağımlılığı, kanserli hastalarda kemoterapi verilmesi, prostetik kapak bulunması, uzamış intravenöz kateter kullanımı (endokardit, sağ atrial fungal kitle, atriyal miksoma enfeksiyonu bildirilmiş), altta yatan bakteriyel endokardit varlığıdır. Olguların yaklaşık yarısı kardiyak cerrahi sonrasında görülmektedir (17). Klinik belirtileri subakut bakteriyel endokardite benzer. Ancak bakteriyel endokarditin aksine kan kültürleri steril olabilir. Sistemik kandidiyazis veya santral venöz kateteri olanlarda sıktır. Sistemik kandidiyazisli 109 hastanın 28'inde kardiyak lezyon izlenmiştir. Fungal endokarditin en sık nedeni kandida türleridir. Bir çalışmada fungal endokarditli 319 vaka taranmış ve %67'sinde etken olarak kandida türleri saptanmıştır, *C. albicans* en sık etkindir. Başka bir çalışmada pediatrik infektif endokarditli vakaların %12'si fungal nedenli ve bunların %63'ünün yoğun bakımda yatan bir yaş altı çocuklar olduğu saptanmıştır. Sıklıkla aortik ve mitral kapak ile prostetik kapaklar tutulmaktadır. Valvüler tutulum nadiren iki boyutlu ekokardiyografi ile görülebilir. Tanısı güçtür, cerrahi olarak çıkarılan trombüsün incelenmesiyle veya postmortem otopsi ile tanı konulabilir. Endokard tutulumu sonucu embolizasyon, büyük arter tıkanıklıkları, nekroz ve mikroapseler oluşabilir. Tedavide cerrahi yöntemler kullanılmıyorken mortalite %90'larda iken, günümüzde cerrahi tedavinin kullanılması ve gelişmiş antifungal tedavi ile bu oran %45'lere gerilemiştir (17).

Kandida miyokarditi normal miyokardiyal doku içerisinde yaygın mikroabselerin bulunması ile karakterizedir. En sık endokard tutulumu görülmesine rağmen Franklin ve arkadaşlarının çalışmasında dissemine kandidiyazisi olanların %62'sinde miyokard tutulumu gösterilmiştir (86). Diğer retrospektif otopsi çalışmalarında bu oran %8,4 ile %93 arasında bulunmuştur

(17). Miyokard tutulumu sonrası nonspesifik elektrokardiyogram değişiklikleri (supraventriküler ritim bozukluğu, QRS ve T değişiklikleri) görülebilir. Perikard tutulumu nadir olarak bildirilse de pürülan perikarditli olguların %15'inde etken kandidadır (17).

4.2.4. Üriner Sistem Kandidiyazisi

Kandida türleri, üriner sistemin herhangi bir yerinde enfeksiyon oluşturabilir. Sağlıklı bireylerde kandidüri görülmesi nadirdir. Hastanede yatan hastalarda ise daha sıktır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda, kalıcı üriner kateteri olanlarda, diyabetli hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir. Kandidürili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, %50-70'inde etken *C. albicans* bulunmuştur.

Üst üriner sistem kandida enfeksiyonları iki formda görülmektedir. Asendan yolla kazanılan primer form ve hematojen yolla kazanılan sekonder formdur. Altta yatan hastalığı olanlarda asendan kazanılan enfeksiyona bağlı papiller nekroz, kalisiyel invazyon, fungus topu veya perinefritik abse görülebilir. Fungus topları ile obstrüktif üropatiye neden olabilir. Perkütan nefrostomi kateterleri kandidaların renal pelvise girişini kolaylaştırır. Hematojen form giderek daha yaygın olarak görülmektedir. Özellikle kortikal alanda yaygın mikroabselerle karakterizedir. Amfizematöz piyelonefrit görülebilir. Böbrekler dissemine hastalıktan en fazla etkilenen organların başında gelmektedir (13-17).

4.2.5. Kandida Artriti, Osteoartriti, Kostokondriti ve Miyoziti

Bu durumlar nadir gibi görünse de gerçek insidansı giderek artmaktadır (87). Kandida artriti genellikle dissemine hastalığın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Travma ve cerrahi sonrası, steroidlerin intraartiküler enjeksiyonu sonrası, romatoid artrit ve AIDS hastalarında görülebilir. En sık diz eklemi tutulmaktadır ve masif doku kaybına neden olmaktadır. Dissemine hastalık dışında gelişen artritlerde albicans dışı kandidalar daha sık görülmektedir. Ayrıca artrit süpüratif artrit şeklinde başlayıp osteomiyelite neden olabilir. Hematojen yayılım sonrası gelişen kandida osteomiyeliti vertebralarda, bilekte, femurda, kaburgaların kostokondral bileşkelerinde, skapulada ve proksimal humerusta görülebilir.

Prostetik eklemler etkilenebilir (88). Kan kültürü genellikle negatiftir, tanı etkilenen bölgeden alınan aspirasyon ya da biyopsilerde etkenin gösterilmesi ile konur. Çocuklarda uzun kemikler daha sık etkilenirken, erişkinlerde aksiyel iskelet enfeksiyonları daha sıktır. Klinik olarak lokalize şişlik şeklindedir. Bildirilen infantların çoğu 14 haftadan küçüktür. Bu hastalarda lezyonlar tipik olarak alt ekstremitelerde görülür, etkilenen dokuda osteoliz ve kortikal kemik dokusu kaybı vardır (13). Osteomyelit kandideminin geç bir komplikasyonudur, radyolojik bulguları özgün değildir ve genellikle cerrahi tedavi gerektirir.

Kandida kostokondriti hematojen yayılma sonrasında veya sternotominin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar.

Kaslarda kandida enfeksiyonu tanımlanmıştır. Hastaların büyük kısmı nötropeniktir, dissemine enfeksiyonu ve kas ağrısı vardır. Kas biyopsisinde mikroorganizma saptanabilir.

4.2.6. Peritoneal Kandidiyazis

Kandida peritoniti; genellikle periton diyalizi yapılan, gastrointestinal cerrahi geçiren ve intestinal perforasyon gelişen hastalarda meydana gelen, nadir, fakat mortalitesi yüksek olabilen bir durumdur. Mortalite ve morbidite oranı %20-30 civarındadır. Tüm peritonit olgularının %3-6'sından fungal ajanlar sorumludur ve en sık etken kandidalardır (sıklığa göre; *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* şeklinde sıralanır). Tanısı zordur, çünkü klinik ve laboratuvar bulguları bakteriyel peritonitle sıklıkla benzerdir. Abdominal distansiyon, ateş, kusma görülebilir ancak hastaların bir kısmında hiçbir klinik bulgu yoktur (14, 17). Tanısı periton sıvısının mikrobiyolojik incelemesinde ve kültürde mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur (89). Fungal peritonit tedavi edilse bile sıklıkla peritonda geri dönüşümsüz hasar bırakmaktadır ve periton diyalizi yapılan hastaların %40'ı hemodiyalize geçmek zorunda kalmaktadır. Periton diyaliz kateteri çekilmez ise tedavisi oldukça güçtür. Daha önceden bakteriyel peritonit geçirmek, uzun süreli parenteral antibiyotik kullanımı, intestinal perforasyon, divertikülit, gastrointestinal cerrahi hikayesi fungal peritonit için risk faktörü kabul edilmektedir (90).

4.2.7. Okuler Kandidiyazis

Gözün, kandidaya bağlı enfeksiyonları, hematogen yayılım ile ya da genellikle cerrahi operasyon sonrasında inokülasyon ile gelişir. Enfeksiyon konjunktiva, kornea, lens, siliyer cisim, vitröz hümör, üvea gibi gözün farklı yapılarında görülebilir. Endoftalmit gelişince kalıcı intraoküler hasar bırakma insidansı yüksektir (17). İnvaziv kandida enfeksiyonları endojen endoftalmitin en sık nedenidir ve *C. albicans* en sık etkindir. Uzamış kandidiyazisli vakalarda daha sık görülmektedir. Retina tutulumu özellikle düşük doğum ağırlıklı sistemik kandidiyazisli hastalarda görülür. İnvaziv kandidiyazisli hastaların %2-45' inde görülmektedir.

Antifungal tedavinin erken başlamasıyla kandida oftalmitinin görülme sıklığı azalmaktadır. Hastalarda gözde ağrı, hiperemi, bulanık görme, skotomlar, uçuşan cisimler görme ve fotofobi gibi şikayetler olabilir. Tanı için indirek oftalmoskopi yapılmalıdır. Vitreusta opasite, beyaz-krem renkli, iyi sınırlı koryoretinal lezyonlar görülebilmektedir (14). Retinal lezyonlar ağır nötropenik hastalarda görülmeyebilir, hastalar nötropeniden çıktıktan sonra dikkatli oftalmolojik muayene çok önemlidir (91).

4.2.8. Dissemine Sistemik Kandidiyazis

Kandidemi ve altta yatan dissemine kandidiyazisin saptanması bazı durumlarda klinisyenler için oldukça zordur. Özellikle dissemine hastalığı bulunan fakat kan kültüründe üreme olmayan hastalarda tanı daha büyük sorun yaratmaktadır. Balgam, idrar, gaita ve ciltten kandida izolasyonu tanı için yeterli değildir çünkü bu bölgelerde enfeksiyona neden olmadan da kandida kolonizasyonuna bağlı, mikroorganizma tespiti olabilir.

Dissemine hastalıkta klinik bulgular çok çeşitli olabilmektedir. Etkilenen hasta popülasyonu genellikle kanser hastaları, komplike cerrahi müdahale geçirenler, yanık hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardır. Kanser hastaları içinde ise en sık, akut lösemili hastalarda görülür. Postoperatif grupta ise organ transplantasyonu yapılanlar, kalp veya gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenlerde risk daha yüksektir (17). Dissemine kandidiyazis akut (ani başlangıçlı ateş, kandidemi, ek organ tutulumu) veya kronik (hepatosplenik kandidiyazis, genellikle lösemi

hastalarında kemoterapi sonrası oluşan nötropenin seyrinde) olarak sınıflandırılır.

Kandida enfeksiyonu dissemine olduğunda genellikle birçok organ etkilenebilir; böbrekler, beyin, miyokard ve gözler en sık etkilenen organlardır. Özellikle yoğun immünsüpresif tedavi alan kanserli hastalarda karaciğer ve dalakta enfeksiyon görülebilir ancak bu komplikasyonun insidansı giderek azalmaktadır (17). Akciğerler, gastrointestinal yol, cilt ve endokrin bezler daha nadir etkilenir. Patolojik değişiklikler akut süpüratif ve granülomatöz reaksiyon ile birlikte yaygın mikroabseler ve küçük makroabseler şeklindedir, 1 cm üzerindeki makroabseler genellikle karaciğer ve dalakta görülür.

Premortem dissemine kandidiyazisin tanı oranı çok düşüktür, olguların sadece %15 ile %40'ı erken tanı alarak uygun antifungal tedaviyi alabilmektedir. Dissemine kandidiyazis enfeksiyonu olan 109 pediatrik maligniteli çocuğun ölmeden önce iki ay boyunca klinik belirtileri izlenmiş ve bulgular otopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır (71). Hastaların %90'ında ateş, nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik veya immün süpresif ajan kullanım öyküsü saptanmıştır. Başlıca organ tutulumları sıklık sırasına göre akciğer, dalak, böbrek, karaciğer, kalp ve beyin olarak saptanmıştır. Hastaların %88'inde birden fazla organ tutulumu olup, birçoğunda otopsi öncesi o organ tutulumundan şüphelenilmemiştir. Biyopsi ile akciğer tutulumu gösterilen hastaların son 10 günde yapılan radyolojik tetkikleri gözden geçirildiğinde yarısında herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek tutulumu gösterilen hastaların yaklaşık yarısında bu organ fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Hastaların %93'ü kolonize olmasına rağmen kan kültürlerinin %17'sinde kandida üremesi saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda birden fazla yerde kandida kolonizasyonu olan hastalarda dissemine kandidiyazis riskinin arttığı gösterilmiştir (92, 93).

Zaoutis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, 3. basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda hastaları tarayarak dissemine kandidiyazis için risk faktörleri belirlenmiştir (94). Hastaların %24'ünde altta yatan bir malign hastalık olduğu saptanmıştır. Kandidiyazisli 157 hastanın %17'sinde dissemine kandidiyazis geliştiği, üç hastada birden fazla organ

tutulumu olduğu gösterilmiştir. Organların tutulum sıklığı ise akciğer (%58), karaciğer (%23), böbrek (%16) ve beyin (%16) olarak saptanmıştır. Bağımsız risk faktörleri olarak santral venöz kateterle birlikte uzamış kandidemi süresi (3 günden uzun) ve immünsüpresyon bulunmuştur (94).

Kronik dissemine kandidiyazis sıklıkla lösemi hastalarında meydana gelir. Kemoterapiye bağılı (özellikle yüksek doz sitozin arabinozid) uzamış nötropeni sonucu gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve takiben portal venöz sistem aracılığıyla karaciğer ve dalak tutulumu hastalığın patogeneğinde suçlanmaktadır. Hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli ateş, abdominal distansiyon, hepatomegali ve/veya splenomegali ile birlikte spesifik olmayan bulgular görülebilir. Nötropenik dönemde genellikle görüntüleme yöntemleri normaldir. Tanı genellikle nötropeni düzeldikten sonra koyulduğu için lezyonların oluşumunda inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm hastalarda 15 günden uzun süren ateş, nötropeni, hepatosplenomegali, perküsyonla hepatik alanda hassasiyet saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alkalin fosfataz düzeyinde yükseklik saptanabilmektedir. Tanıda altın standart biyopsidir. Ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde perkütan biyopsi yapılabilir fakat açık karaciğer biyopsisi daha kesin tanı olanağı sağlamaktadır. Radyolojik olarak ultrasonografi (%70-75 oranında), bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (yaklaşık %90 oranında) lezyonları göstermede oldukça duyarlıdır. Hastalığın takibinde ise ultrasonografi tercih edilmelidir. *C. albicans* en sık izole edilen etkindir. Bazı vakalarda granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımının kronik dissemine kandidiyazisi alevlendirebildiğı, bu nedenle de dikkatli kullanılması gerektiğı bildirilmektedir (62, 95).

5. Tanı

Kandidiyazis tanısı için klinik bulgularla birlikte, organizmayı gösteren laboratuvar bulgularının varlığı gereklidir. Doğru tanı için klinik örnek, uygun yerden, uygun zamanda alınmalı ve iki saatten daha az bir süre içinde laboratuvara gönderilmelidir. Eğer bir gecikme olacaksa, normalde steril olan

örnekler 37°C'de saklanmalı, flora elemanları ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise 4°C'de muhafaza edilmelidir (17,18).

5.1.Direk Mikroskopi

Örneklerin direk mikroskopik incelemesi, hızlı tanı konulmasını sağlar. Kandida türleri 4-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram-pozitif olarak boyanırlar. Steril bölgelerden alınan yaymalarda, maya hücrelerinin görülmesi, kandidiyazis tanısı için önemli olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması, epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Faz-kontrast veya normal ışık mikroskopunda değerlendirilir. Işık yoğunluğunun azaltılmasıyla maya ve hifler daha iyi şekilde saptanabilir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir. Kullanılan filtreye göre maya hücreleri, psödohifler ve hif yapıları tebeşir beyazı veya parlak elma yeşili renginde floresans verir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, Gram boyama (fungal elementler Gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. Germ tüp testi serumda, 37°C'de 90 dakika inkübe edildiğinde *C. albicans*'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla albicans dışı kandidalardan ayırmaya yarayan testtir (96). *C. albicans* izolatlarının %90'ından fazlası bu süre içinde germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar), hifa ve psödohifanın gösterilmesi, doku invazyonunu kuvvetle destekler ancak tanısal değildir (18). Doku incelenmesinde hematoksilen eozin, periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori'nin metenamin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde mayanın görülmesi, kandidiyazisin kesin tanısını sağlar (17,18). Enfeksiyonun erken doku reaksiyonu akut süpüratif inflamasyona neden olur ve granümatöz inflamasyona ilerleyebilir. Mikroabseler, sıklıkla biyopsi örneklerinde görülebilir (13).

5.2. Kültür

Mantarların kültürde üretilmesi, tanının konulmasında ve etkenin belirlenmesinde çoğu zaman şarttır. Kandida türleri, hem normal floranın üyesi

hem de patojen olarak bulunabilmeleri nedeniyle tüm kültür sonuçlarının hastanın klinik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir (97,98).

Sıklıkla SDA ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlamaya imkan vermektedir. Örneklerdeki bakteri kontaminasyonunu önlemek amacıyla ortama antibiyotik eklenebilir.

Kandida türlerinin ilk izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar Candida, BD CHROMagar Candida, Candida DI) oldukça kullanışlıdır ve albicans ile albicans dışı türleri birbirinden ayırabilir. Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifügasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabildiği bildirilmiştir (99,100). BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır. Kan kültürlerinin duyarlılığı düşük olmasına rağmen (hepatosplenik kandidiyazisde vakaların %20'den azında, diğer dokularda ise %10-30'unda üreme vardır), özgüllüğü yüksektir. Bu nedenle kan kültüründe kandida üremesi saptandığında kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir (17).

5.3. Seroloji

Serolojik yöntemler, özellikle duyarlı görüntüleme teknikleri ile birlikte tarama araçları olarak kullanıldıklarında, invaziv fungal hastalıkların erken ve hızlı tanısına yardımcı olmaktadır (101).

İnvaziv kandida enfeksiyonlarının serolojik tanısında, mannan (Cand-Tec, Ramco Laboratories, Inc., Houston) ve mannoproteininin (Bichro-latex albicans) antikorlarını tespit eden testler kullanılmış ancak bu antikor arama testleri yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Kolonize olan hastalarda da antikorların saptanması ve immünsüprese hastalarda invaziv kandidiyazisde bile antikor oluşmaması testlerin duyarlılığını düşürmektedir. Bununla birlikte, kandidiyazis kliniği varlığında, ardışık alınan serum örneklerinde antikor titresinin artmaya devam etmesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya yardımcı olabilirler (102,103).

Serumda veya vücut sıvılarında mantar antijenlerinin veya metabolitlerinin aranmasına yönelik testler invaziv mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı için daha değerlidir. Bu amaçla mannan, D-arabinitol, enolaz ve β -D-glukan araştırılmaktadır (102,103).

Mannan, kandida hücre yüzeyinin enfeksiyon sırasında dolaşıma geçen karbonhidratıdır. Dolaşımdan çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızlı düşer. Bu nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği alınması gerekir. Farklı yayınlarda duyarlılık ve özgüllüğüne ilişkin farklı oranlar bildirilmektedir (104).

Enolaz biraz daha ümit verici bir antijen testidir. Ardışık alınan kan örneklerinde saptanmasının duyarlılığı artıracağı kabul edilmektedir. Ayrıca enolaz kandida türlerine oldukça özgül olup, yüzeysel kandidiazislerde serumda saptanmaması bir avantajdır (105).

Son yıllarda maya ve küfler için 1,3- β -D-glukan düzeyinin saptanması invaziv hastalık için yardımcı tanımlayıcı bir test olarak öne çıkmıştır. 1,3- β -D-glukan kandida hücre duvarının polisakkarit yapıdaki bileşeni olup, insan hücrelerinde bulunmaz. İnvaziv kandidiyazisde, yüksek konsantrasyonlarda saptanmakla birlikte, türe özgü ayırım yapamamaktadır (106). İnvaziv kandidiyazis tanısında kan kültürü dışında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından kabul edilen tek yöntemdir (106,107). Çocukluk dönemine ait çalışma yoktur fakat çocukların'da dahil edildiği birkaç yetişkin çalışması bulunmaktadır. Kandidemili nötropenik olmayan erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde testin duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 olarak tespit edilmiştir (13). Kan örneğinin inkübasyon gerektirmesi, 'Enzyme-Linked İmmünoSorbent Assay' (ELİSA) ile okunan tabakaların ayrı ayrı kullanımının gerekmesi ve yüksek maliyeti dezavantajdır.

D-arabinitol aslında bazı kandida türlerinin metabolik ürünüdür. Sistemik kandidiyazisli hastaların idrarında düzeyi artar. Test birden fazla tekrarlanırsa, duyarlılık ve özgüllüğü artmaktadır (108). *C. krusei* ve *C. glabrata* bu metaboliti üretmediklerinden bu iki etkenin enfeksiyonlarında saptanamaz (102). Böbrek yetmezliği olan hastalarda D-arabinitol/kreatin oranı tanısız olarak daha anlamlı bulunmuştur. Yapılan prospektif çalışmalarda

D-arabitol düzeyinin maligniteli, nötropenik veya prematüre hastalarda kan kültürüne göre daha duyarlı olduğu, nötropenik olmayan hastalarda ise duyarlılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir (109).

5.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metodu, az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA'sını saptayabilmesi nedeniyle büyük bir umut olarak öngörülmektedir ve ilk kez 1990 yılında bildirilmiştir. Ancak insan ve mantar DNA'sının yüksek oranda benzerlik göstermesi, fungal hücre duvarına rağmen etkili bir DNA salınımı olması ve örneklerin kontaminasyon riski olması tanıda sorunlara neden olmaktadır. Çalışmalar, genellikle merkezlerin kendi geliştirdikleri primerler ile, mevcut ticari olarak kullanıma giren preparatlar ile yapılır, bu preparat ile en sık görülen beş kandida türü ve *Aspergillus fumigatus* saptanabilmektedir. Pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Yüksek maliyeti dezavantaja neden olmaktadır. Kan kültüründe kandida üremesi saptanan hastalarda PZR çalışıldığında duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak tespit edilmiştir. Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada PZR duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %98,5, pozitif prediktif değeri %93,3, negatif prediktif değeri %97,1 olarak bulunmuştur (110). Panfungal PZR testi, tüm mantar türlerini saptayabilmektedir, zaman alıcı bir yöntemdir, ancak güvenilir ve türe özgü prob ve hibridizasyonla tiplendirme yapılabilmektedir (111). Günümüzde önemli bir tanı aracı olarak görülmekte fakat klinik kullanımı için standardizasyon çalışmaları gerekmektedir.

MATERYAL ve METOD

1. Çalışma Planı

Araştırmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2013 - Aralık 2017 yılları arasında kandidemi tanısı alan, yatış anında 18 yaşından küçük çocuklar alındı. Hastalar, hastane elektronik kayıt sisteminden ve mikrobiyoloji laboratuvarları kayıtlarından belirlenerek, hasta bilgileri geriye dönük olarak dosyalarından incelendi.

2. Tanımlar Ve Çalışma Değişkenleri

Kandidemi kan ve/veya kateter kültürlerinde kandida üremesi olarak tanımlandı. Yatan hastalarda gerçekleşen her kan dolaşımı enfeksiyonu atak olarak kabul edildi.

Hastaların demografik özellikleri, kandida enfeksiyonu açısından risk faktörleri (altta yatan hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kullanılan antibiyotik sayısı, son üç ayda cerrahi girişim öyküsü, SVK veya umbilikal kateter varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi, total parenteral nutrisyon uygulanması, immünsüpresif ajan kullanımı, nötropeni, eş zamanlı bakteriyemi veya diğer vücut sıvılarında üreme bulunması, yoğun bakım ünitesinde yatış, kandidemi öncesi hastaneye yatış sayısı), kandida üreme zamanı, tercih edilen antifungal tedavi, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi.

Kan kültürleri steril teknik kullanılarak santral venöz kateterlerden ve/veya periferik venlerden alındı. Klinik endikasyon olduğunda idrar, beyin-omurilik sıvısı (BOS), periton sıvısı ve plevral sıvı gibi diğer steril bölgelerden de kültür alındı. Kan, BOS, plevral ve periton sıvısı gibi örnekler için BACTEC peds plus/F (Becton-Dickinson, Sparks, MD) kültür şişeleri kullanıldı. Kateter ucu örnekleri tioglikonatlı ortama ekildi. Tüm kültürler otomatize sistem kullanılarak takip edildi. Kanlı agar ve Sabouraud dekstroza pasajlar

yapıldı. İzole edilen mayalar (*Candida albicans* ve non-*albicans* tipleri) morfolojik kriterlere (germ t p ve klamidospore formasyonu) göre öncelikle *C. albicans* olarak tanındı, kesin tiplendirme API ID 32C sistem (BioMerieux Diagnostic System, France) kullanılarak gerçekleştirildi.

Lökositoz, lökosit sayısının 12.000/mm³'den fazla olması; lökopeni 4.000/mm³'den az olması; nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'den az olması olarak tanımlandı. Trombositopeni, trombosit sayısının 150.000/mm³'den düşük olması olarak kabul edildi. Prematürite gestasyonel yaşın 37 haftadan küçük olması olarak tanımlandı. *Candida* enfeksiyonundan önceki iki hafta içinde nötropeni ve immünsüpresif ilaç kullanımı (sistemik steroid tedavisi, kemoterapi, transplantasyon sonrası immün süpresif kullanımı) varlığı pozitif olarak değerlendirildi. Eşzamanlı bakteriyemi pozitif *Candida* kan kültürünün 24 saati içinde bakteri izolasyonu olarak tanımlandı. Üreme süresi, hastanın hastaneye yatışından sonra kan kültüründe ilk *kandida* türünün ürediği zamana kadar geçen süre olarak kaydedildi. Hastanın prognozu *kandida* izolasyonu sonrası 30 gün içerisindeki sağ kalım olarak değerlendirildi. *Kandidemi* sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak *kandidemi* ilişkili mortalite olarak değerlendirildi (113).

3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS version 21.0 programı kullanıldı. Betimleyici istatistikler sürekli değerşkenler için ortalama (min-maks), kategorik değerşkenler için frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli değerşkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Sürekli değerşkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerşkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise Fisher exact ve Fisher Freeman Halton testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

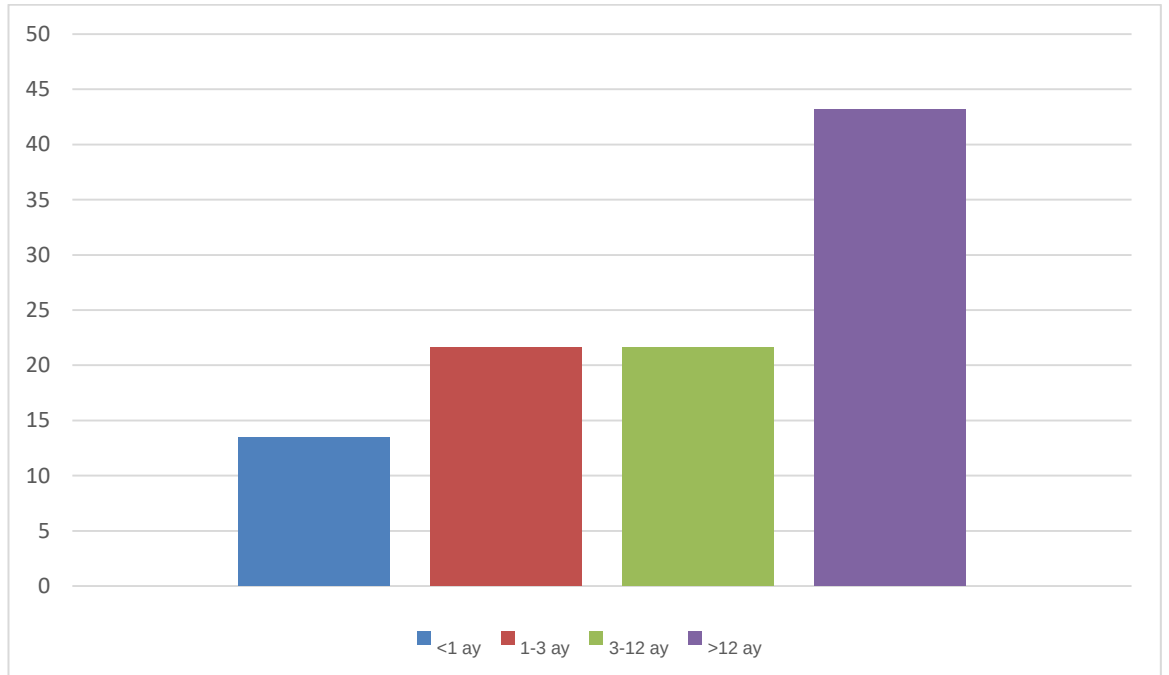
4. Etik Kurul

Bu  alışma Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/03/2018 tarihinde 2018-5/18 sayısı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

1. Hastaların Demografik Özellikleri

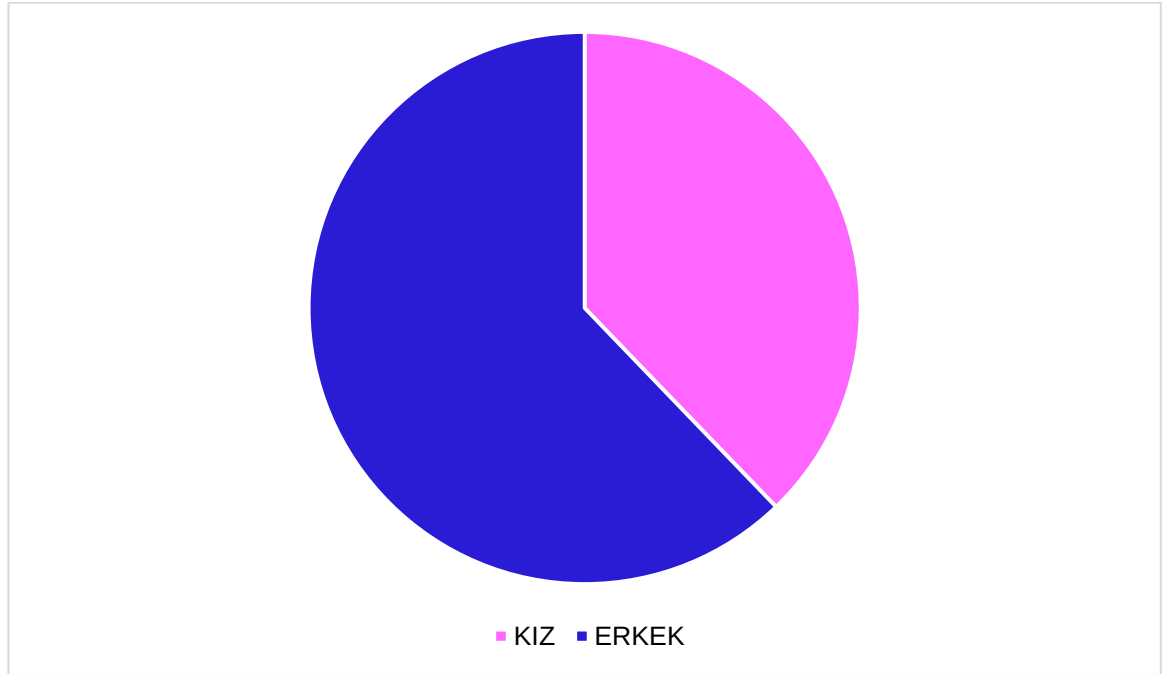
Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak izlenen, Ocak 2013 - Aralık 2017 yılları arasında 37 hastada kandidemi atağı tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 39.9 aydı (15 gün–192 ay). Ataklar sırasındaki yaş dağılımına bakıldığında; 1 aydan küçük 5 (%13,5), 1-3 ay arası 8 (%21,6), 3-12 ay arası 8 (%21,6), 12 aydan büyük 16 (%43,2) hasta bulunuyordu (Şekil 5). Olguların 14'ü (%37,8) kız, 23'ü (%62,2) erkekti (Şekil 6). Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.



Şekil 5: Kandidemi atakları sırasındaki yaş dağılımı (%)

Tablo 2: Kandidemili hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri	n:37
Yaş, median (min-maks), ay	39.9 (0.5-192)
Yaş grupları, n (%)	
<1 ay	5 (13,5)
1-3 ay	8 (21,6)
3-12 ay	8 (21,6)
>12 ay	16 (43,3)
Cinsiyet (erkek), n (%)	23 (62,2)



Şekil 6: Kandidemi atakları sırasındaki cinsiyet dağılımı

Hastaların 9'unda (%24,3) prematürite, 8'inde (%21,6) akut lösemi, 3'ünde (%8,1) solid tümör, 3'ünde (%8,1) konjenital kalp hastalığı (KKH), 3'ünde (%8,1) metabolik hastalık, 2'sinde (%5,4) sendromik hastalık, 2'sinde (%5,4) immün yetmezlik, 7'sinde (%18,9) diğer nedenler vardı.

Tablo 3: Kandidemili hastaların yaş gruplarına göre izlendiği servisler

Hastanın yattığı klinik, n (%)	<1 ay	1-3 ay	3-12 ay	>12 ay	Toplam
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	0 (0)	1 (12,5)	5 (62,5)	6 (37,5)	12 (32,4)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	5 (100)	7 (87,5)	0 (0)	0 (0)	12 (32,4)
Çocuk Hematoloji Kliniği	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	6 (37,5)	7 (18,9)
Çocuk Onkoloji Kliniği	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)	1 (2,7)
Diğer Çocuk Klinikleri	0 (0)	0 (0)	2 (25)	3 (18,7)	5 (13,5)
Toplam	5 (100)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	37 (100)

2. Kandidemi İçin Risk Faktörleri

Kandidemi gelişen tüm hastalar belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birine sahipti. Atakların 34'ünde (%91,8) geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vardı. Santral venöz kateter varlığı 30 (%81,1), önceden hastaneye yatış öyküsü 22 (%59,5), mekanik ventilasyon uygulanması 20 (%54,1), total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması 28 (%75,7), yoğun bakımda yatış 25 (%67,6), operasyon öyküsü 16 (%43,2) atakta vardı. Atakların 14'ünde (%37,8) hastalar immünsüpresif tedavi alıyordu. Üremeye kadar geçen yatış süresi ortanca 24 (3-262) gündü. Atakların 27'sinde (%73) eşlik eden bakteriyemi ve 8 atakta (%21,6) nötropeni durumu vardı. Hastaların yaş gruplarına göre risk faktörleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Kandidemi için yaş gruplarına göre risk faktörleri

Risk faktörleri, n (%)	<1 ay (n:5)	1-3 ay (n:8)	3-12 ay (n:8)	>12 ay (n:16)	Toplam
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	5 (100)	8 (100)	8 (100)	13 (81,2)	34 (91,8)
Santral venöz kateter varlığı	3 (60)	7 (87,5)	6 (75)	14 (87,5)	30 (81,1)
Önceden hastaneye yatış öyküsü	0 (0)	2 (25)	6 (75)	14 (87,5)	22 (59,5)
Mekanik ventilatör uygulaması	4 (80)	7 (87,5)	5 (62,5)	4 (25)	20 (54,1)
Total parenteral nütrisyon alımı	3 (60)	8 (100)	6 (75)	11 (68,7)	28 (75,7)
Yoğun bakımda yatış öyküsü	5 (100)	8 (100)	6 (75)	6 (37,5)	25 (67,6)
İmmünsüpresif tedavi kullanımı	0 (0)	0 (0)	2 (25)	12 (75)	14 (37,8)
Eşlik eden bakteriyemi	5 (100)	8 (100)	5 (62,5)	9 (56,2)	27 (73)
Cerrahi operasyon öyküsü	1 (20)	1 (12,5)	7 (87,5)	7 (43,7)	16 (43,7)
Nötropeni varlığı	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	7 (43,7)	8 (21,6)
Prematürite	2 (40)	7 (87,5)	0 (0)	0 (0)	9 (24,3)

3. Laboratuvar Ve Radyolojik Bulgular

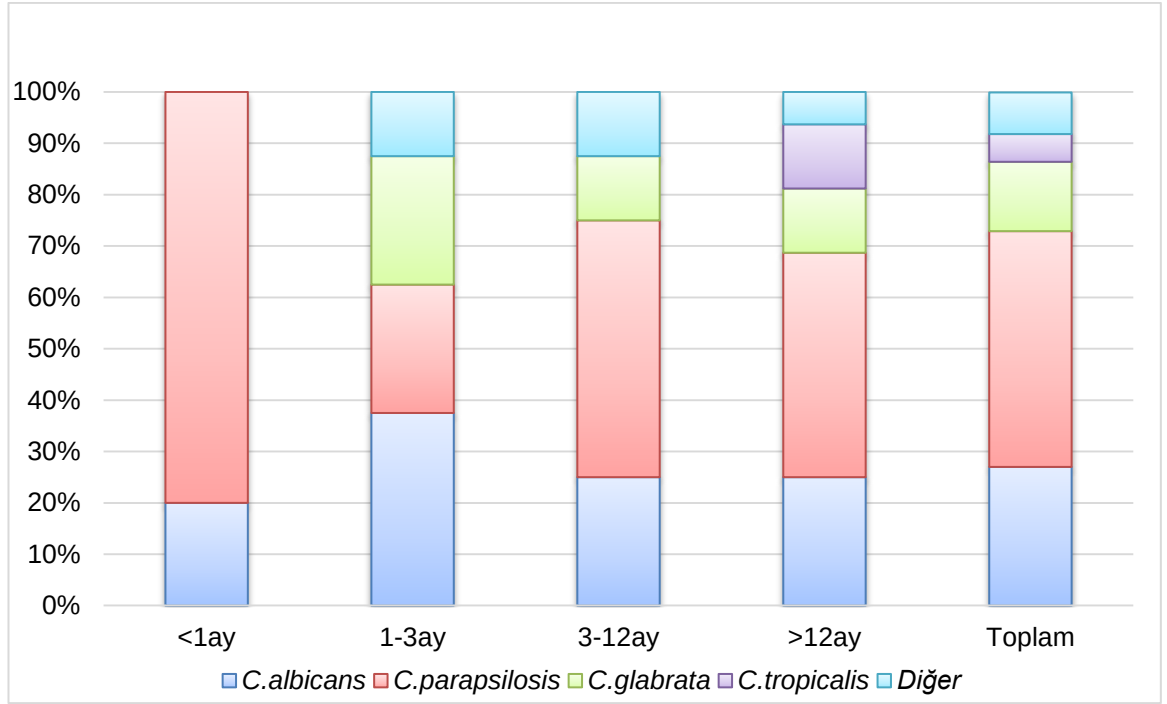
Kandidemi saptananlarda beyaz küre sayısı ortalama $7285/\text{mm}^3$ (10-25400), mutlak nötrofil sayısı ortalama $3938/\text{mm}^3$ (0-24100) idi. Atakların 19'unda (%54,3) trombositopeni vardı. Atakların 27'sinde (%73) eşlik eden bakteriyemi vardı.

Ataklar sırasında kardiyovasküler kandidiyazise yönelik ekokardiografik inceleme atakların 17'sinde (%45,9) yapılmıştı ve bunların 1'inde (%2,7) vejetasyon saptanmıştı.

4. Tür Dağılımı

Kandidemi ataklarında üreyen kandida türlerinin dağılımına bakıldığında; 10'unda (%27) *C. albicans*, 27'sinde (%73) albicans dışı kandida türleri saptandı. Albicans dışı kandida türleri içinde *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* en sık görülen türlerdi.

Kandida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5'de ve Şekil 7'de görülmektedir.

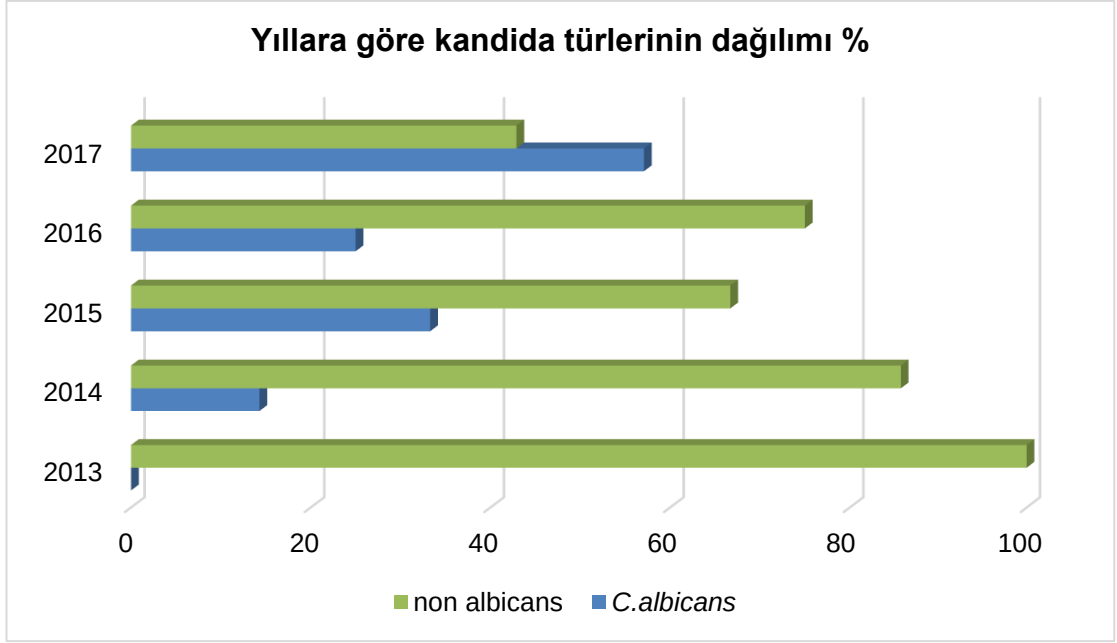


Şekil 7: Candida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 5: Candida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Kandida türleri	<1 ay (n:5)	1-3 ay (n:8)	3-12 ay (n:8)	>12 ay (n:16)	Toplam (n:37)
<i>C. albicans</i> , n (%)	1 (20)	3 (37,5)	2 (25)	4 (25)	10 (27)
Albicans dışı kandidalar, n (%)	4 (80)	5 (62,5)	6 (75)	12 (75)	27 (73)
<i>C. parapsilosis</i>	4 (80)	2 (25)	4 (50)	7 (43,7)	17 (45,9)
<i>C. glabrata</i>	-	2 (25)	1 (12,5)	2 (12,5)	5 (13,5)
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	2 (12,5)	2 (5,4)
<i>C. kefyr</i>	-	-	-	1 (6,2)	1 (2,7)
<i>C. lipolytica</i>	-	-	1 (12,5)	-	1 (2,7)
<i>C. catenulata</i>	-	1 (12,5)	-	-	1 (2,7)

Yıllara göre candida türlerinin albicans ve albicans dışı türlere göre dağılımına bakıldığında (Şekil 8); özellikle 2017 yılında albicans türü kandidalar, albicans dışı türlere göre daha sık görülürken (%57,1); 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında albicans dışı kandidalar ön plana çıkmıştır (%100, %85,7, %66,7 ve %62,5). Özellikle 2013 ve 2014 yıllarında *C. parapsilosis* üremesi ön plana çıkmıştır. (%66,7 ve %85,7)



Şekil 8: Yıllara göre kandida türlerinin dağılımı

Albicans ve albicans dışı kandida türleri için demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında (Tablo 6); albicans türü kandidalarda beyaz küre ve MNS da daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.004$). Albicans dışı kandida türü üremesi olan hastalarda trombositopeni oranı daha yüksek saptandı ($p=0.022$). Albicans dışı kandida türü üremesi olan hastalarda ekokardiyografide vejetasyon görülme oranı da daha yüksek saptandı ($p=0.029$).

Tablo 6: Kandida alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	<i>C. albicans</i> (n:10)	Albicans dışı kandida (n=27)	<i>P</i>
Cinsiyet (erkek), n (%)	4 (40)	19 (70,4)	0.132
Derin nötropeni (<500 /mm ³), n (%)	0 (0)	8 (32)	0.073
Trombositopeni, (<150000/mm ³)(%)	2 (20)	17 (68)	0.022 *
Ekokardiyografide vejetasyon (%)	0 (0)	1 (3,7)	0.029 *
Beyaz küre, (/mm ³) Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	13425 $\pm$ 6596 (2350-25400)	6851 $\pm$ 6411 (10-22000)	0.009 *
Mutlak nötrofil sayısı, (/mm ³) ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	9386 $\pm$ 6527 (1460-24100)	3945 $\pm$ 5048 (0-20600)	0.004 *
Antifungal tedavi süresi, gün ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	27.5 $\pm$ 10 (14-46)	30 $\pm$ 17 (8-89)	1.00
Mortalite, n (%)	2 (20)	8 (29,6)	0.694

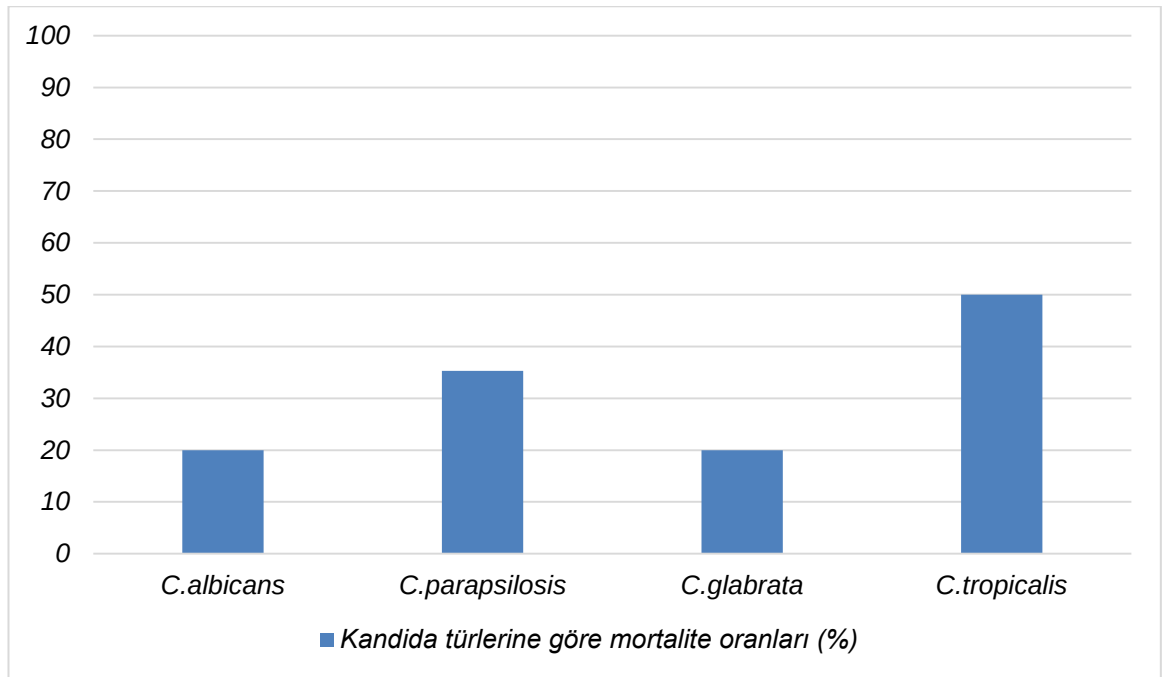
SS: Standart sapma

Tablo 7: Kandida alt türlerinin risk faktörlerine göre dağılımı

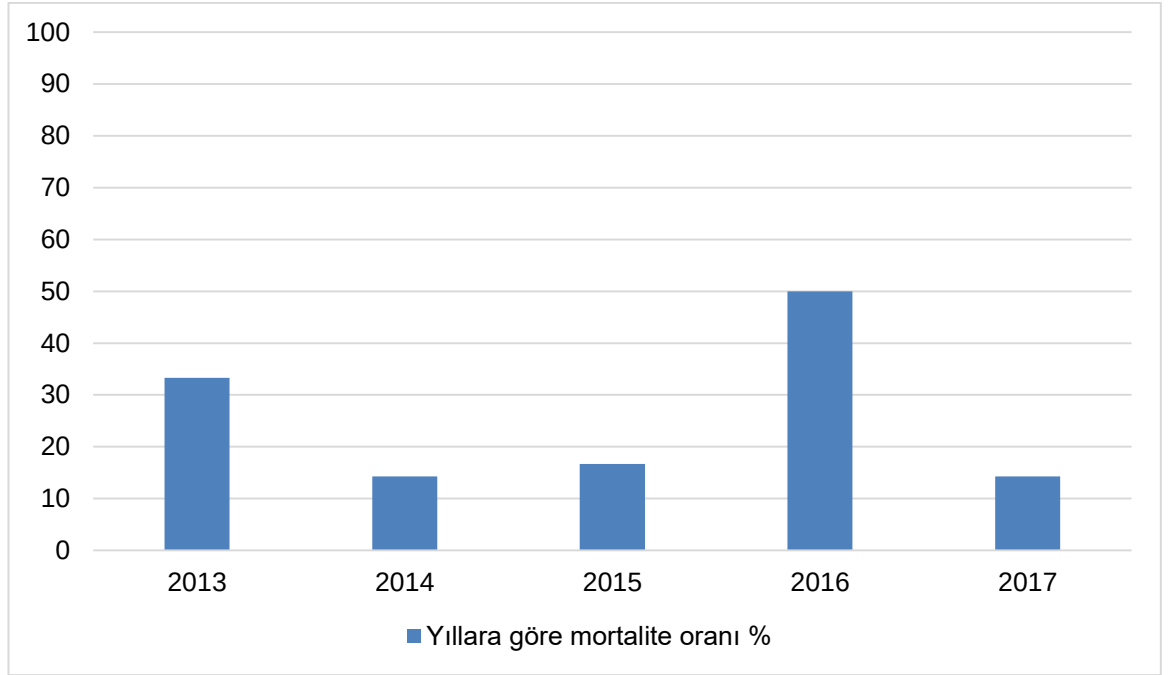
Parametreler	<i>C. albicans</i> (n:10)	Albicans dışı kandida (n=27)
Santral venöz kateter varlığı, n (%)	7 (70)	21 (77,7)
Total parenteral nütrisyon alımı, n (%)	8 (80)	20 (74)
Mekanik ventilasyon uygulaması, n (%)	6 (60)	14 (51,8)
Kullanılan antibiyotik sayısı Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	1.5 $\pm$ 1.2 (0-4)	2.5 $\pm$ 0.75 (0-4)
Üreme öncesi yatış süresi Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	28.3 $\pm$ 20 (10-80)	38 $\pm$ 50 (3-262)

5. Prognoz

Kandidemi gelişen hastaların 10'u (%27) ilk 30 gün içinde kaybedildi. Albikans türü kandidalarda mortalite oranı %20 iken, albikans dışı kandidalarda %29,6 idi. Kandida türlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında (Şekil 9); *C. albicans*'da %20, *C. parapsilosis*'de %35,3, *C. glabrata*'da %20, *C. tropicalis*'de %50 olarak saptandı ve diğer kandida türlerinde mortalite görülmedi. Yıllara göre mortalite oranlarına bakıldığında (Şekil 10); en yüksek mortalitenin 2016 yılında (%50) olduğu, diğer yıllarda mortalite oranının %14,3-33,3 arasında değiştiği görüldü.



Şekil 9: Kandida türlerine göre mortalite oranları (%)



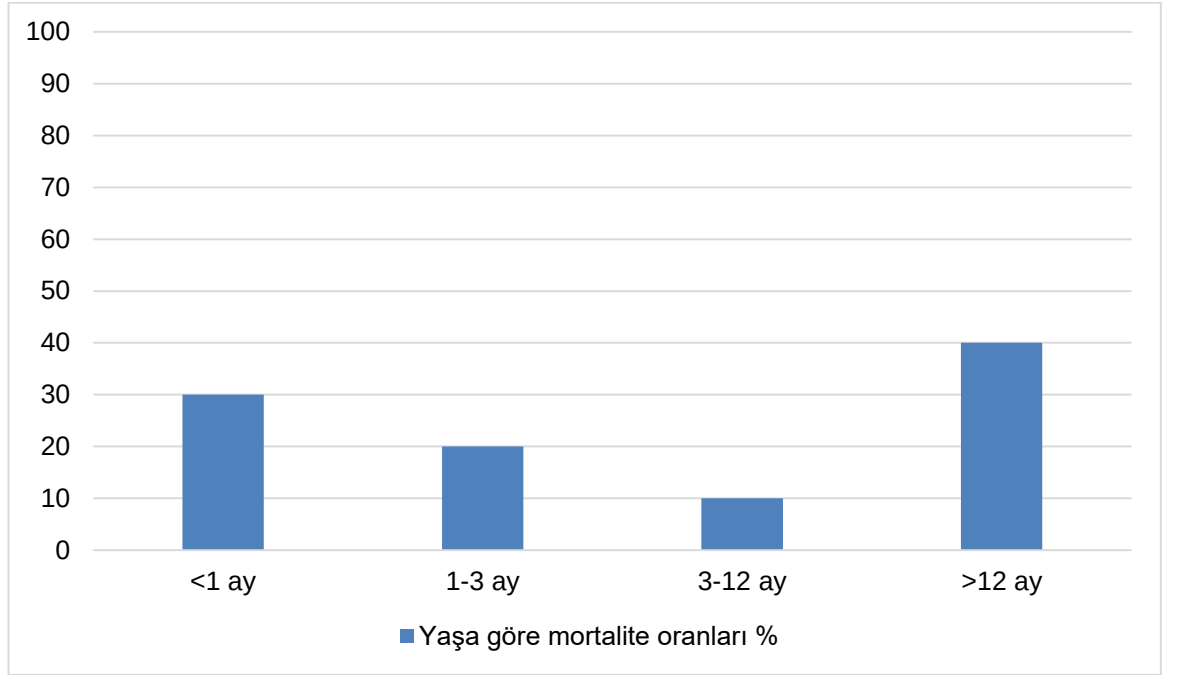
Şekil 10: Yıllara göre mortalite oranları (%)

Tablo 8: Kaybedilen ve yaşayan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Parametreler	Kaybedilen (n=10)	Yaşayan (n=27)	P
Cinsiyet (erkek) (%)	6 (60)	17 (63)	1
Nötropeni varlığı (<500 /mm ³) (%)	1 (10)	7 (25,9)	0.404
Trombositopeni, (<150000/mm ³) (%)	9 (90)	10 (40)	0.010 *
Ekokardiyografide vejetasyon varlığı (%)	1 (10)	0 (0)	0.082
Beyaz küre, (/mm ³) Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	12459 $\pm$ 7763 (300-25400)	7223 $\pm$ 6295 (10-21000)	0.053
Mutlak nötrofil sayısı, (/mm ³) Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	8953 $\pm$ 8260 (100-24100)	4112 $\pm$ 4246 (0-13900)	0.053
Antifungal tedavi süresi, gün Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	28 $\pm$ 14 (8-46)	31 $\pm$ 16 (14-89)	0.808

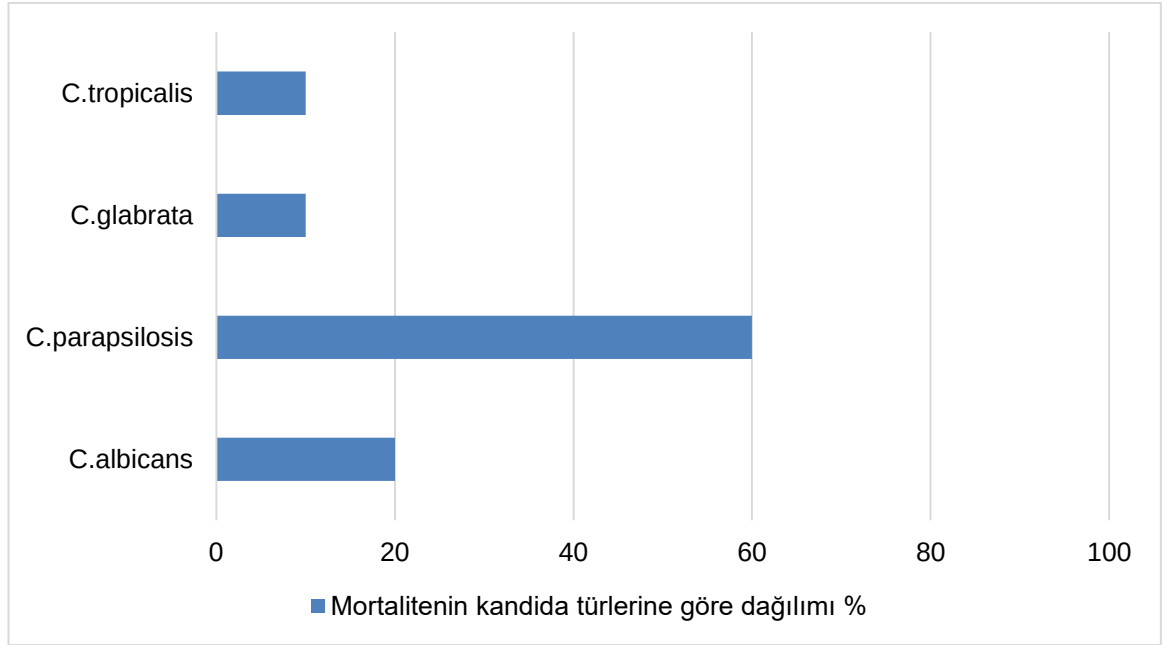
Kaybedilen ve yaşıyan hastalarda demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında trombositopeni varlığı ($150000/\text{mm}^3$ 'den az) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.010$).

Yaş gruplarına göre mortalite değerlendirildiğinde en sık %40 ile 12 aydan büyük hastalarda görülmekte iken; 1 aydan küçük hastalarda %30, 1-3 ay arasında %20; 3-12 ay arasında %10 mortalite saptanmıştır (Şekil 11).



Şekil 11: Yaş gruplarına göre mortalite oranları

Mortalite saptanan olguların türlere göre dağılımı, en yüksek oran %60 ile *C. parapsilosis* (6/10 hasta) ait olup; *C. albicans* %20 (2/10 hasta), *C. glabrata* (1/10 hasta) ve *C. tropicalis* (1/10 hasta) %10 mortalite oranına sahiptir (Şekil 12).



Şekil 12: Kandida alt türlerine göre mortalite oranları

Tablo 9: Kaybedilen ve yaşayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı

	Kaybedilen (n=10)	Yaşayan (n=27)	<i>p</i>
Santral kateter varlığı (%)	10 (100)	20 (74,1)	0.155
Total parenteral nütrisyon alımı (%)	10 (100)	18 (66,7)	0.079
Mekanik ventilasyon uygulaması (%)	9 (90)	11 (40,7)	0.010 *
Kullanılan antibiyotik sayısı Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	2.2 $\pm$ 0.8 (1-3)	2.1 $\pm$ 1 (0-4)	0.578
Üreme öncesi yatış süresi Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)	48.5 $\pm$ 75 (7-262)	31 $\pm$ 26 (3-130)	0.801

Mekanik ventilasyon uygulaması kaybedilen hastalarda yaşayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. ($p=0.010$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kandida türleri hastanede yatan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların en önemli nedenlerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan etkenlerin içinde üçüncü sırada yer almaktadır (61). Kandidemi sıklıkla sepsis benzeri semptom ve bulgular yapar (112). Mantarlara bağlı gelişen sepsis 1979 yılından 2000 yılına kadar %207 oranında artmıştır (116) ve çocuklarda sepsis nedenleri içinde ikinci en sık mortalite nedeni haline gelmiştir (117). Çeşitli çalışmalarda kandidemi ilişkili mortalite %5 ile 71 arasında değişmektedir. Kandidemi yüksek mortalite oranı yanında artmış bakım maliyeti ve uzamış hastane yatışına neden olmaktadır (118). Zaman içinde kandidemiye bağlı mortalite oranının ve kandida türlerinin belirlenmesi merkezlerin kendi verilerini oluşturması ve sürveyans çalışmalarının sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda da Bursa Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatarak izlenen çocuk hastalarda kandidemi risk faktörlerinin ortaya konulması ve mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Kandideminin yaş dağılımı, tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarına benzer şekilde, küçük yaş gruplarında daha yüksek insidansa sahiptir. İlk bir yaşta insidans 10 katına kadar çıkabilir (119). Çalışmamızda ise atakların %54'ünde hastalar bir yaşın altında iken, bir yaşından büyük hastalar atakların %46'sini oluşturuyordu. Yenidoğanlarda özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde kandidemi riski çok yüksektir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %1-2'sinde invaziv kandida enfeksiyonu gelişirken, gebelik haftası ve doğum ağırlığı küçüldükçe invaziv kandida enfeksiyonu sıklığı %20'lere kadar çıkmaktadır (116). Çalışmamızda da hastaların %13,5'i yenidoğanlardan oluşturuyordu, ve yenidoğanlarda altta yatan en önemli neden prematurite idi. Kandidemi erkeklerde daha sık görülmüştü (E/K:1.6), bu oran da literatürdeki birçok çalışma ile benzerlik gösteriyordu (120-122).

Kandideminin tanınması ve erken dönemde tedavinin başlanması açısından risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir. İnvaziv kandida enfeksiyonlarının büyük kısmı hastane enfeksiyonu ilişkilidir ve başlıca risk faktörleri; yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, TPN kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımıdır (123, 124). Çocuklarda ek olarak immünsüpresyon durumu, SVK varlığı, diyaliz ve yakın zamanda geçirilmiş abdominal cerrahi de risk yaratmaktadır (123, 125). Yenidoğanlarda kandidemi için risk faktörleri, kandida kolonizasyonu, düşük doğum ağırlığı ve abdominal cerrahi öyküsüdür (43, 126). Avusturalya'dan bildirilen bir çalışmada, kandidemi yenidoğanların %58'inde ve çocukların %73'ünde vasküler kateterler ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada yenidoğanlarda prematüritenin ve yoğun bakımda izlemin en önemli risk faktörleri olduğu, çocuklarda hematolojik malignensi ve nötropeninin başlıca risk faktörleri olduğu saptanmıştır (127). Zaoutis ve ark.'nın çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 101 kandidemili hastadaki risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında; SVK varlığı, malignensi, önceki iki hafta içinde üç günden daha uzun süreyle vankomisin veya anaerobik mikroorganizmalara etkili antimikrobiyal ajanların kullanımının en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (125). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise; antimikrobiyal tedavi kullanımının (%94), yoğun bakıma yatış öyküsünün (%57) ve TPN kullanımının (%42) en önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (122).

Literatürde bildirilen risk faktörlerinin hastalarımızdaki sıklığına bakıldığında; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının %91,8, SVK varlığının %81,1, önceden hastaneye yatışın %59,5, mekanik ventilasyon öyküsünün %54,1, TPN kullanımının %75,7, yoğun bakım ünitesinde yatışın %67,6, immünsüpresif tedavi kullanımının %37,8, eşlik eden bakteriyeminin %63, cerrahi operasyon öyküsünün %43,2, nötropeninin %21,6 oranında görüldüğü saptanmıştır. Yenidoğanlarda da prematüritenin (%40) en önemli risk faktörlerinden olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda kandidemili olgularda en sık altta yatan hastalık; prematürite, akut lösemi ve solid tümör olarak saptandı. Kandidemi olgularının %62'si santral venöz kateter ile ilişkilidi. Kandida ilişkili kateter enfeksiyonlarında kateterin çıkarılması gerekmektedir.

Santral kateter ilişkili olguların %43'ünde kateter çıkarılmamıştır (10 vaka); kateteri çıkarılmayan vakaların %33'ünde mortalite gelişmiştir (3 vaka).

Çalışmamızda kandidemili çocuklarda mortalite oranı %27 olup, mekanik ventilasyon uygulanması ve trombositopeni varlığı mortaliteyle ilişkili faktörler olarak saptandı. Kandidemili olgularda mortalite oranı hastanın altta yatan hastalığı ve kandida türüne göre değişmekle beraber %20-50 olarak bildirilmektedir (16,128). Önceki çalışmalarda *C. albicans*'da *C. parapsilosis*'e göre mortalite oranı daha yüksek bildirilmiştir (129). Bizim çalışmada *C. parapsilosis*'e bağlı mortalite oranı daha yüksek bulundu.

İnvaziv kandida enfeksiyonlarının tür dağılımına bakıldığında; *C. albicans*'ın en sık izole edilen tür olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda oranı %50-70 arasında değişmektedir (119, 120, 130). Ancak son yıllarda çeşitli faktörlere bağlı olarak albicans dışı kandida türleri ön plana çıkmaktadır, dağılımları yaşa ve coğrafik özelliklere göre değişmektedir (120). Çalışmamızda albicans türü kandidalar sık izole edilmekle birlikte (%27), en sık üreme saptanan tür *C. parapsilosis* (%45,9) idi. Yıllara göre dağılıma bakıldığında; 2017 yılında albicans türü daha sık görülürken (%57,1); 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında albicans dışı kandidaların ön plana çıktığı (%100, %85,7, %66,7 ve %75) saptanmıştır. Yenidoğan, çocuk ve erişkin kandidemi hastalarının birlikte değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, tüm yaş gruplarında *C. albicans* sıklığının %48 olduğu bildirilmiştir (127). Neu ve ark.'nın 2002-2006 yıllarında 154 hastada saptanan 203 kandidemi atağını inceledikleri çalışmalarında; atakların %74'ünde albicans dışı kandidalar izole edilmiştir (131).

Çocuklarda albicans dışı kandidalar içinde en sık izole edilen tür *C. parapsilosis* iken, erişkinlerde *C. glabrata* ön plana çıkmaktadır (118,132). Birçok ülkeden bildirilen çalışmada *C. parapsilosis* ikinci en sık izole edilen türdür; Kuzey Amerika'da %15,5, Avrupa'da %16,3, Asya-Pasifik bölgesinde %17, Avusturalya'da %18,8 oranında bulunmuştur, ayrıca Latin Amerika'da son dekatta sıklığı %14'den %23,4'e çıkmıştır (133-135). Yunanistan'dan bildirilen ve 406 kandidemi atağının değerlendirildiği bir çalışmada; *C.*

albicans'ın ardından %24 oranı ile *C. parapsilosis* en sık ikinci tür olarak saptanmıştır (136).

C. parapsilosis insidansının tüm dünyada artması ile ilişkili risk faktörleri; mikroorganizmanın intravasküler araçlara ve protezlere afinitesi, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık çalışanlarının ellerinde taşınmasıdır. Adezyon ve biyofilm oluşumu önemli bir özelliği olduğundan SVK'ler başlıca enfeksiyon kaynağıdır, ayrıca bu grup hastalarda TPN kullanımının da sık olması biyofilm oluşumunu kolaylaştırmaktadır. *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemi ve TPN kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki vardır ayrıca profilaktik olarak antifungallerin kullanımı da sıklığı artırmaktadır (14). Yenidoğanlarda çok düşük doğum ağırlığı, gastrointestinal hastalık, cilt bütünlüğünde bozulma ve uzun süreli endotrakeal entübasyon da riski artırmaktadır. Yenidoğanlarda *C. parapsilosis* sıklığı %15,5-65,1 iken, erişkinlerde bu oran %5-15 arasında değişmektedir (42, 135, 137-139). Çalışmamızda da yenidoğan döneminde *C. parapsilosis* sıklığı %80 oranında bulunmuştur (Tablo 5).

Sonuç olarak, çalışmamızda kandidemi gelişimi açısından başlıca risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, SVK varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, TPN alımı ve yoğun bakım ünitesinde yatıştır. Çalışmamızda kandidemili çocuklarda mortalite oranı %27 idi. Trombositopeni varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak bulundu. Bu veriler hastanemizde kandidemi açısından riskli olan hastaları tanımlamada ve ampirik tedavide yol gösterici olacak ve daha sonraki süzgeç çalışmaları temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-Associated Infections. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 579-88.
2. Huskins WC, Goldmann DA. Healthcare-Associated Infections. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 3076-120.
3. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis 2005; 41:1455-60.
4. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis 1995; 20:1526-30.
5. Saiman L, Ludington E, Pfaller, M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2000;19:319-24.
6. Kazak E, Akin H, Ener B, et.al Investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. Mycoses. 2014; 57(10):623-9
7. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andremont A, French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 405-12.
8. George D, Fortinie N. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Critical Care and Trauma 2008; 106:523-29.
9. Celebi S, Sezgin ME, Cakır D, et.al Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients..Pediatr Hematol Oncol.2013; 30(3):187-94.
10. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. Candida species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 329-33.
11. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ. Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. BMC Infect Dis 2005; 5: 22.
12. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in Candida krusei infections among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. N Engl J Med 1991; 325:1274-77.
13. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan) Sixth Edition. Saunders Elsevier 2009, Philadelphia: 2741-51.
14. Smith PB, Steinbach WJ. Candida Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Eds: Long SS, Pickering LK, Prober CG). Fourth Edition. Saunders Elsevier 2012, Philadelphia: 1196-202.
15. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2015; 373(15): 1445-56.

16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et.al Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4):e1-50.
17. Edwards JE. *Candida Species*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225-3240.
18. Ustaçelebi S. *Candida türleri*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Eds:Tümbay E). Güneş Kitabevi 1999, Ankara: 1081- 6.
19. Vartarian SE. Virulence properties and nonimmüne pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis*. 14 (Suppl 1); 1992: 30- 6.
20. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6-year validated, populationbased model. *Clin Infect Dis* 1997;24: 1068-78.
21. Howard DH. Acquisition, transport and storage of iron by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 394- 404.
22. Naglik JR, Rodgers CA, Shirlaw PJ, et al. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 188:469479.
23. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology*. 2001; 147: 1997-2005.
24. Kaminishi H, Miyaguchi H, Tamaki T, et al. Degradation of humoral host defense by *Candida albicans* proteinase. *Infect İmmün*. 1995; 63: 984-8.
25. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 122-43.
26. Martínez JP, Gil ML, López-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannoproteins and proteins of *Candida albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:12141.
27. Kanbe T, Han Y, Redgrave B, Riesselman MH, Cutler JE. Evidence that mannans of *Candida albicans* are responsible for adherence of yeast forms to spleen and lymph node tissue. *Infect İmmün*. 1993; 61: 2578-84.
28. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia:skin or gut? *Clin Infect Dis*, 2001; 33:1959-67.
29. Calderone R, Diamond R. Host cell- fungal cell interactions. *J Med Vet Mycol*. 1994; 32(Suppl 1): 151-68.
30. Lyman CA, Walsh TJ. Phagocytosis of medically important yeast by polymorphonuclear leucocytes. *Infect İmmün*. 1994; 62: 1489-93.
31. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, et.al Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect İmmün*. 1996; 64: 1379-84.
32. Yeaman MR, Sullam PM, Dazin PF, et.al Fluconazole and platelet microbicidal protein inhibit *Candida* adherence to platelets in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 1460-5.
33. Taschdjian CL, Toni EF. İmmünofluorescence studies of *Candida* in human reticuloendotelial phagocytes: Implications for immünogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis. *Am J Clin Pathol*. 1971; 56: 50-8.

34. Gülay Z, Imir T. Anti-candidal activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro. *Immünobiology*. 1996; 195: 220-30.
35. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:14-7.
36. Schmid J, Odds FC. Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 1992; 30: 935-41.
37. Domer JE, Garner RE. Immünomodulation in response to *Candida*. *Immünol Ser*. 1989; 47: 293- 317.
38. Kozel TR. Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 34-46.
39. Lefkowitz SS, Gelderman MP. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by macrophages exposed to myeloperoxidase. *J Infect Dis*. 1995; 173: 1202-7.
40. Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Fekih M, et.al. Systemic congenital candidiasis, a rare condition in neonates: case report in a premature infant. *Arch Pediatr*. 2011;18: 303-7.
41. Li J, Fan SR, Liu XP, et al. Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1119-25.
42. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 745-50.
43. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 638-80.
44. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 227-34.
45. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-*albicans* *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003; 11:321-5.
46. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003; 112: 634-40.
47. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, et.al When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000; 106: 712-8.
48. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 504-8.
49. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 253-8.

50. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110: 285-91.
51. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 39-43.
52. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 80-96.
53. Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*. 1995; 141: 1507-21.
54. Listemann H, Schulz KD, Wasmuth R, Begemann F, Meigel W. Oesophagitis caused by *Candida kefyr*. *Mycoses*. 1998; 41: 343-4.
55. Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, Raad I. Nosocomial *Candida guilliermondii* fungemia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 336-7.
56. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004; 24: 175-80.
57. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006; 117: 84-92.
58. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 319-24.
59. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 499-504.
60. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998; 101: 654-7.
61. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 686-91.
62. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al; Pediatric Prevention Network. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002; 140: 432-8.
63. Young GA, Bosly A, Gibbs DL, Durrant S. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1208-13.

64. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 369-74.
65. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-8.
66. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 114-20.
67. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect*. 2010; 138: 1328-35.
68. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013; 8: 59373.
69. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 68: 278-83.
70. Karadağ-Öncel E, Kenç S, Aytaç S, et al. Esophageal Stricture due to Recurrent Mucositis in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turk J Pediatr*. 2013; 55: 116-7.
71. Hughes WT. Systemic candidiasis: a study of 109 fatal cases. *Pediatr Infect Dis*. 1982; 1: 11-8.
72. Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. *Candida*-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 881-6.
73. Leyden JJ. Diaper dermatitis. *Dermatol Clin*. 1986; 4: 23-8.
74. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 197-206.
75. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26):1829-36.
76. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et.al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*. 1999; 340: 692-702.
77. Burns DN, Tuomala R, Chang BH, et al. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during the postpartum period. Women and Infants Transmission Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 201-10.
78. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 593-8.
79. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 822-7.

80. Verduyn Lunel FM, Voss A, Kuijper EJ, et al. Detection of the *Candida* antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 867-70.
81. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 384-92.
82. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981; 305: 1425-31.
83. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 495-503.
84. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 495-503.
85. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
86. Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol*. 1976; 38: 924-8.
87. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, et al. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2004; 8: 307-14.
88. Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses*. 2003; 46: 462-6.
89. Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986; 8: 309-21.
90. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis, an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35 : 2650-9.
91. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003; 27: 401-5.
92. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 797-804.
93. Mathaba LT, Paxman AE, Ward PB, Forbes DA, Warmington JR. Genetically distinct strains of *Candida albicans* with elevated secretory proteinase production are associated with diarrhoea in hospitalized children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 53-60.
94. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 635-41.

95. Kim JO, Garofalo L, Blecker-Shelly D, McGowan KL. *Candida dubliniensis* infections in a pediatric population: retrospective identification from clinical laboratory isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 3354-7.
96. 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.
97. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49: 11-9.
98. Verweij PE, Meis JF. Microbiological diagnosis of invasive fungal infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2000; 2: 80-7.
99. Body BA, Pfaller MA, Durrer J, Koontz F, Gröschel DH. Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture systems for recovery of yeast. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988; 7: 417-20.
100. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*. 1992; 120: 65-72.
101. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 551-6.
102. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 465-84.
103. Wheat LJ. Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8: 128-39.
104. Rimek D, Redetzke K, Singh J, Heinrich K, Kappe R. Performance of the *Candida* mannan antigen detection in patients with fungemia. *Mycoses*. 2004; 47: 23-6.
105. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2004; 126: 289-97.
106. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 654-9.
107. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Andes D. Beta -1,3 glucan as a test for central venous catheter biofilm infection. *J Infect Dis*. 2007; 195: 1705-12.
108. Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, et al. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 2175-9.
109. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 613-24.
110. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis-centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 63-5.
111. Lau A, Chen S, Sorrell T, et al. Development and Clinical Application of a Panfungal PZR Assay To Detect and Identify Fungal DNA in Tissue Specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 380-5.
112. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 161-89

113. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect.* 2011; 77: 157-61.
114. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 1048-52.
115. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 655-61.
116. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1546-54.
117. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 695-701.
118. 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.
119. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16: 445-52.
120. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 23-6.
121. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O; Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 4200-6.
122. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, et al. Invasive *Candida* infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. *Turk J Pediatr.* 2011; 53: 489-98.
123. Maródi L, Johnston RB Jr. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19: 693-7.
124. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 642-5.
125. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 38-45.
126. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: 188-92.
127. Rowen JL, Tate JM, Nordoff N, Passarell L, McGinnis MR. *Candida* isolates from neonates: frequency of misidentification and reduced fluconazole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3735-7.
128. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, Koksall N, et al. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International* 2012; 54 (3), 341–9.
129. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, Ozdemir O, et al. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses.* 2008; 51(3):248-57.

130. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 18-24.
131. Neu N, Malik M, Lunding A, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 806-9.
132. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect.* 2001; 126: 397-414.
133. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia 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.
134. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 1782-7.
135. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, et al. Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009; 123: 1360-8.
136. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 557-60.
137. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1695-703.
138. Trofa D, Gácser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 606-25.
139. Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, et al. 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.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm değerli hocalarıma,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında emek harcayan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Solmaz Çelebi'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzman, asistan, hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma;

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili annem ve babama; beni her zaman destekleyerek zor anlarımda hep yanımda olan eşim Uzm. Dr. Engin Ertek'e;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sümeyye Ertek

Bursa-2020

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Bursa'da doğdum; ilkokulu Bursa Setbaşı İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde, liseyi Özel Tan Kolej'de tamamladım. 2011 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum.

Devlet Hizmet Yükümlülüğü kapsamında Amasya Şerefeddin Sabuncuoğlu Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde görev yaptım. 2014 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 8 ay araştırma görevlisi olarak görev yaptım. İstifamı takiben Bursa Halk Sağlığı Müdürlüğü Ruh Sağlığı Şubesinde 'Değerlisin Sağlıklı Kal Projesi' kapsamında eğitim sorumlusu olarak çalıştım.

Nisan 2015 tarihinden itibaren Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

Evliyim, 4 yaşında bir oğlum var.