

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
KANDIDA KOLONİZASYONU VE ENFEKSİYONU AÇISINDAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Müge AYHAN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKOBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.M.Serhat BİRENGEL**

ANKARA-2015

ÖNSÖZ

Öncelikle, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ihtisasım sırasında bana emeği geçen, hoşgörülü ve sabırlı yaklaşımlarıyla bana örnek olan, bunun yanında bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım sevgili hocalarım; anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Alpay Azap, sayın Prof.Dr.Fügen Yörük, sayın Prof.Dr.İsmail Balık, sayın Prof.Dr.K.Osman Memikoğlu ve sayın tez danışmanım Doç.Dr.M.Serhat Birengel'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatımda önemli yeri bulunan ve bundan sonra da hayatımda olacak olan, bilgisini, sevgisini, her daim desteğini hiç esirgemeyen ablam sayın Uzm.Dr.Güliden Yılmaz'a, her sıkıntıyı paylaşarak azalttığım, iyi, kötü her günümde yanımda olan sırdaşım, dostum, kardeşim Uzm.Dr.Belgin Coşkun'a, güler yüzüyle, sevgi dolu sesiyle her zorlukta verdiği destekle beni yalnız bırakmayan sevgili kardeşim Dr.Elif Mukime Öztürk'e içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince desteğini gördüğüm tüm uzman ağabeylerime, ablalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, gecemi, gündüzümü, nöbetlerimi paylaştığım klinik hemşirelerine ve sağlık memurlarına, laboratuvar sorumlumuz sevgili Menşure Taşkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin verilerini elde etmemde bana büyük yardımı olan Cebeci Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşireleri Sibel Kaymakçı ve Sultan Öztürk'e teşekkür ederim.

Ömrüm boyunca iyi, kötü her anımda, yaptığım güzel şeylerde ve tüm hatalarımda her zaman yanımda olan bugünlere gelmemin sebebi sevgili anneciğim, babacığım ve kız kardeşime, varlıkta ve yoklukta, hayatın güzellikleri ve zorluklarında yanımda olan, düştüğüm her anımda elimden tutup beni kaldıran ve kaldığım yerden hayata devam etmemi sağlayan sevgili eşime, hayat ışığım, yaşama sevincim ve en güzel eserim canım oğluma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Morfoloji ve Diğer Özellikler	3
2.3. Patogenez ve İmmünoloji	3
2.4. Tanı	4
2.4.1. Kültür Dışı Testler	5
2.4.1.1. (1,3)- β -D-glukan	5
2.4.1.2. Mannan antijeni ve anti mannan antikorları:	6
2.4.1.3. <i>Candida Albicans</i> Germ Tüpe Özgül Antikor (CAGTA)	6
2.4.1.4. Kandida Nükleik Asitlerinin Tespiti	7
2.5. Klinik Özellikler	7
2.6. Risk Faktörleri	8
2.6.1. Kandida Kolonizasyonu	9
2.7. Tedavi Yönetimi	9
2.7.1. YBÜ’de Antifungal Profilaksi	10
2.7.2. YBÜ’de Preemptif Antifungal Tedavi	11
2.7.2.1. Kandida Skoru	11
2.7.2.2. Kandida Kolonizasyon İndeksi	12
2.7.3. YBÜ’de Empirik Antifungal Tedavi	12
2.8. Tedavide Kullanılabilecek Ajanlar	13
2.8.1. Polyenler (Amfoterisin B Deoksikolat ve Nistatin)	13
2.8.1.1. Amfoterisin B	13
2.8.1.2. Nistatin	14
2.8.2. Azol Grubu Antifungaller	14
2.8.2.1. Flukonazol	14
2.8.2.2. İtrakonazol	15

2.8.2.3. Vorikonazol	15
2.8.2.4. Posakonazol	15
2.8.3. Ekinokandinler	16
2.8.3.1. Kaspofungin	16
2.8.3.2. Anidulafungin	16
2.8.3.3. Mikafungin	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Veri Toplama	18
3.2. Hasta Grupları	18
3.3. Dahil Olma Kriterleri	19
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	36
ÖZET	38
ABSTRACT	40
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
YB	: Yoğun Bakım
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
PCR	: Polymerase chain reaction
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
KKİ	: Kandida Kolonizasyon İndeksi
dKKİ	: Düzeltilmiş Kandida Kolonizasyon İndeksi
AmBD	: Amfoterisin B deoksikolat
CYP 450	: Sitokrom P 450
Cfu/ml	: Colony forming unit/mililitre
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CRP	: C-reaktif protein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İnvazif Kandida Enfeksiyonu Gelişimi İçin Risk Faktörleri	8
Tablo 4.1. Tanımlayıcı İstatistik Bulgular	22
Tablo 4.2. Kolonizasyon/Enfeksiyon Öncesi YB’da Kalış Süresi	22
Tablo 4.3. Risk Faktörlerinin Gruplar Arasında Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	23
Tablo 4.4. Risk Faktörlerinin Kolonize ve Kontrol Grupları Arasında Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli ile Analiz Sonuçları	24
Tablo 4.5. Risk Faktörlerinin Enfekte ve Kontrol Grupları Arasında Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli ile Analiz Sonuçları	24
Tablo 4.6. Kolonize-Enfekte ve Kontrol Grubu Hastalarda Sepsis Kaynağı	25
Tablo 4.7. Kandida Türü ile Kolonizasyon ve Enfeksiyon Tespit Edilen Örnek Türleri	25
Tablo 4.8. Üreyen Kandida Türlerinin Gruplardaki Oranları	26
Tablo 4.9. Kandida ile kolonize, enfekte ve kontrol grubundaki hastalarda sonuç	26
Tablo 4.10. Hasta Gruplarındaki YBÜ’de ve Hastanede Kalış Süreleri	27
Tablo 4.11. Hasta Gruplarında Beyaz Küre Değerleri	27
Tablo 4.12. Hasta Gruplarında CRP Değerleri (mg/L)	28

1. GİRİŞ

Antibiyotiklerin 1940’larda yaygın kullanılmaya başlamasıyla birlikte kandida enfeksiyonlarının tüm formlarının insidansında artış görülmüştür. Kandida türleri A.B.D’de hastanede yatan hastaların kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenler arasında dördüncü sıradadır (1).

2000-2005 yılları arasında 100.000 nüfusa düşen kandida ilişkili hastanede yatışlar %52 oranında artmıştır.

Yalnızca kan dolaşımı enfeksiyonlarında değil, artrit, osteomyelit, endoftalmi, miyokardit, perikardit, kalp pili ilişkili endokardit, ventrikül destek cihazı ilişkili enfeksiyonlar, menenjit, peritonit, miyozit, pankreatit gibi diğer enfeksiyonların sıklığında da artış görülmektedir.

İmmünsüpresif hasta sayısındaki artış, yaşam destek sistemlerindeki gelişmeler, organ nakillerindeki, protezlerin yaygın kullanımındaki ve girişimsel işlemlerde artış gibi nedenler kandida enfeksiyonlarında artışla sonuçlanmıştır (2).

Özellikle yoğun bakım ünitesine yatan hastaların birçoğunda kandida kolonizasyonu gelişmektedir. Ancak bu hastaların sadece bir kısmında sistemik kandida enfeksiyonu gelişmektedir (3). Bu çalışma, kandida ile kolonize ve enfekte hastaların kontrol grubu ile risk faktörleri açısından karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kandida türleri cilt, mukozal yüzeyler, gastrointestinal trakt, genital sistem gibi florası olan bölgelerde normal floranın bir parçası olarak bulunabilmektedir.

Deneyisel çalışmalar ve moleküler biyoloji tekniklerinin kullanımı ile kandidemi gelişen olgularda kandideminin en sık kaynağının gastrointestinal sistem ve cilt (santral venöz kateter kaynaklı enfeksiyonlarda) olduğu bildirilmiştir (4).

2.1. Epidemiyoloji

İnvazif kandida enfeksiyonları tüm invazif fungal enfeksiyonların %70-90'ını oluşturur (5). Kandida türleri A.B.D'de hastanede yatan hastaların kan dolaşımı enfeksiyonlarında izole edilen etkenler arasında dördüncü sıradadır (1).

Hastanede, özellikle YBÜ'lerinde yatan hastaların büyük çoğunluğunda kandida türleri ile kolonizasyon gelişir. Ancak bu hastaların sadece bir kısmında sistemik kandida enfeksiyonu gelişmektedir. Hastaneye yatırılan hastalarda gelişen enfeksiyonların %1-8'ini fungal etkenler oluştururken, yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlarda bu oran %10-15'tir (6).

Kandida türleri, nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biridir; YBÜ'lerinde ise invazif fungal enfeksiyonun en sık nedenidir. Son 30 yılda hastaneye yatan ve özellikle yoğun bakım ünitelerine yatan hastalarda fungal kolonizasyon ve enfeksiyon insidansı hızla artış göstermiştir. A.B.D'de fungal enfeksiyon ilişkili sepsis olguları 1979-2000 yılları arasında %207 oranında artış göstermiştir. Kandida türleri en sık izole edilen etkenler olmuştur (7).

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 6-11'inde etken kandida türleridir. YBÜ'de kandida enfeksiyon sıklığı NNIS verilerine göre % 31 oranında, ülkemizde yapılan çalışmalarda % 5-12 olarak bildirilmektedir.

YBÜ’de gelişen kandidemilerde en sık etken *C.albicans*’tır. NNIS verilerine göre *C.albicans* (% 40-59), *C.glabrata* (% 12-15), *C.parapsilosis* (% 11-23) en sık tespit edilen türlerdir (8).

2.2. Morfoloji ve Diğer Özellikler

Klinik örneklerde ve kültürlerinde kandida türleri 3-6 µm büyüklüğünde oval, tomurcuklanan hücreler (blastokonidyum veya blastospor) olarak görülür. Psödohif oluştururlar. Psödohif, art arda tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. Kandida türleri arasında *C.albicans*, blastokonidyum ve psödohifin yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir.

Kandida türleri Saboraud-dekstroza-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde ve otomatize kan kültürü şişelerinde oda sıcaklığında ve 37°C’de 24 saatte ürer. Genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı koloniler oluştururlar. *Candida albicans* diğer türlerden hızlı şekilde germ tüp testi ile ayrılabilir. Ancak yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar da görülebilmektedir. Temel identifikasyon şekli morfolojik prosedürler yerine fizyolojik parametrelere dayanmaktadır. Karbonhidrat asimilasyonu ve fermentasyon reaksiyonları, nitrat kullanımı ve üreaz üretimi gibi metabolik testler tiplendirmede kullanılmaktadır. *C.albicans*’ın diğer türlerden ayrımında klamidospore üretimi de kullanılmaktadır. Toplam 150’den fazla *Candida* türü bulunmaktadır. Ancak bunlardan yalnızca birkaçı insanda enfeksiyona neden olabilmektedir. İnsanda enfeksiyona neden olan bu türler *C.albicans*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.dubliniensis* ve *C.glabrata* (önceki adıyla *Torulopsis glabrata*)’dır (2,9).

2.3. Patogenez ve İmmünoloji

Kandida türlerinin konakta hasara yol açabilecek virülans faktörleri detaylı şekilde incelenmiştir. Organizmanın maya formundan hif fazına geçmesi in vivo

olarak yıllardır yakından araştırılmıştır. Enfekte doku ve organlarda hifal formlar baskın görülmektedir.

Biyofilm formasyonu dokularda ve prostetik materyallerde organizmanın patojenitesinde önemlidir. Çeşitli hayvan modellerinde hem derin organ hem mukokutanöz kandida enfeksiyonları incelenmiş, konak dokusuna ve prostetik materyallerde adhesin gibi moleküllerin etkisi bildirilmiştir. Salgılanan aspartil proteazlar ve salgılanan fosfolipazlar invazyon sürecinde direkt hasardan sorumlu moleküllerdir.

Kandida türlerine karşı primer savunma mekanizması bütünlüğü korunmuş deri ve mukozal membranlardır. Deri bütünlüğünü bozan veya mukozal hasara yol açan herhangi bir durumda sağlıklı bireylerde dahi kandida invazyonu kolaylaşır.

İmmün sistemin çoğu hücre ve bileşeni kandida türlerine karşı savunmada kritik öneme sahiptir. Nötrofil, bu patojene karşı anahtar rol oynar. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz eksikliği olan ve kronik granümatöz hastalığı olan kişilerde kandida enfeksiyonları riski yüksektir. Disemine kandida enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü sıklıkla sitotoksik kemoterapi sonucu gelişen iyatrojenik nötropenidir. Bu, nötrofillerin kandida türlerine karşı savunmadaki önemini göstermektedir (2).

2.4. Tanı

Semptomların özgül olmaması, kan kültüründe üremenin geç olması ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığında zor üremesi nedeni ile invazif kandida enfeksiyonlarında tanı koymak hekimler için zor olabilmektedir. İnvazif kandida enfeksiyonu gelişen hastaların ancak % 50'sinde kan kültürü pozitifliği görülmektedir. Kan, kateter ve diğer steril vücut bölgeler dışındaki üremeler çoğu zaman anlamlı kabul edilmeyip kolonizasyon olarak değerlendirilir (10).

İnvazif kandidiyazis tanısında mayaların ve hif formlarının dokuda gösterilmesi ve etkenin kültür örneklerinde üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (8).

Kandidemi genel olarak enfeksiyon olarak kabul edilir. Kandideminin kaynağı derin yerleşimli enfeksiyonun hematogen yayılımı veya gastrointestinal sistemden translokasyon olabilir. Bu nedenle kandidemi gelişen tüm hastalarda enfeksiyon kaynağı aranmalıdır. En sık santral venöz kateterler, intraabdominal abseler veya septik tromboflebit kaynak olabilir. Ek olarak kandidemi sonucunda endokardit, endoftalmi, hepatosplenik kandidiyazis, artrit gibi yeni odaklar gelişebilir (10).

Kandidemi sırasında en az bir kez ve kandidemi tespiti sonrası 1 hafta içinde endoftalmi varlığı açısından mutlaka göz dibi muayenesi IDSA tarafından önerilmektedir (11).

2.4.1. Kültür Dışı Testler

2.4.1.1. (1,3)- β -D-glukan

1,3- β -D-glukan (BG), kandida türleri ve diğer mantarların duvar yapısında bulunur. İnvazif mantar enfeksiyonlarının tanısında kullanımı açısından araştırılmıştır. Önerilen sınır değeri 80 pg/mL'dir.

Glukan ile kontamine kan alma tüpleri ve cerrahi gazlı bezler, sellüloz membranlarla diyaliz, özellikle *S.pneumoniae* ve diğer gram pozitif mikroorganizmalarla bakteriyemi, gut ve amoksisilin klavulonat kullanımı sırasında yalancı pozitiflikler görülebilmektedir (12).

Non-nötropenik hastalarda birçok çalışmada araştırılmıştır. Pankreatit tanılı, 89 cerrahi hastasını içeren bir çalışmada, BG testinin duyarlılığı %65, özgüllüğü % 78, pozitif prediktif değeri %68, negatif prediktif değeri %77 bulunmuştur (13). Yapılan 176 hastalık bir başka çalışmada testin duyarlılığı, %51,6, özgüllüğü % 86,9, pozitif prediktif değeri %59,3, negatif prediktif değeri %83 bulunmuştur (14). Cerrahi hastalarında yapılan 152 hastalık başka bir çalışmada BG testinin duyarlılığı %62, özgüllüğü % 98, pozitif prediktif değeri %98,4, negatif prediktif değeri %57,3 olarak bulunmuştur (15).

BG farmakokinetiği net olarak anlaşılmamış olmasına karşın, seri BG ölçümlerinde antifungal tedavi altında düşüşün görülmesi tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur (12).

2.4.1.2. Mannan antijeni ve anti mannan antikorları:

Mannan, invazif kandida enfeksiyonları süresince dolaşımda bulunabilen, kandida hücre duvarı yapısında bulunan bir polisakkarittir. Lateks aglütinasyon ve enzim immün assay (EIA) yöntemleri ile serumda tespit edilebilmektedir. En iyi sonuçlar, mannan antijeni ve anti mannan antikorun kombine kullanımı ile elde edilmiştir (12).

Yedisi nötropenik olmayan YB hastalarında yapılan 14 çalışmalık bir meta-analizde mannan ve anti mannan antikoru testinin duyarlılığı %58-59, özgüllüğü %83-93 olarak bulunmuştur. *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* enfeksiyonlarında en yüksek başarı elde edilmiştir (16).

Günlük pratikte kullanımının avantajını ortaya koyabilmek için daha fazla prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (12).

2.4.1.3. *Candida Albicans* Germ Tüpe Özgül Antikor (CAGTA)

C.albicans germ tüpe özgül antikor(CAGTA) tespiti için ticari olarak kullanılabilir immün-floresan bir yöntem bulunmaktadır. Sınırlı klinik çalışmalarda %77-89 duyarlılık, %91-100 özgüllük bulunmuştur (12). Kandidemi ile seyreden derin dokulardaki enfeksiyonlarda kullanımı ile ilgili 50 kandidemili hastayı içeren bir çalışmada testin duyarlılığı %68,9, özgüllüğü % 95,2, pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %68,9 olarak bulunmuştur (17).

2.4.1.4. Kandida Nükleik Asitlerinin Tespiti

Kandida DNA'sının tespiti, kandideminin erken tespitinde kullanılabilirliği için araştırılmıştır. PCR bir mikroorganizmanın çoklu kopyalı hedeflenmiş genlerini tespit edebilmektedir. Farklı kan fraksiyonları, gen hedefleri kullanılarak çalışılmıştır. Yapılan 54 çalışma ve 4894 hasta içeren bir meta-analizde kanıtlanmış/yüksek olası veya şüpheli invazif kandidiyazis olguları için duyarlılık ve özgüllük sırası ile %95 ve %92 bulunmuş (18). Yüksek olasılıklı invazif kandida enfeksiyonu için duyarlılık ve özgüllük %85 ve %38 bulunmuştur. Kandida türü ile kolonize hastalarda özgüllük düştüğünden dolayı veriler sınırlıdır. PCR, kandidemi varlığında kan kültürüne göre daha erken sonuç verebilmektedir. Ancak insan örneklerinde kandida DNA'sının direkt moleküler yöntemlerle tespiti standardize değildir ve erken belirteç olarak kullanımı ile ilgili veriler de sınırlıdır (12).

2.5. Klinik Özellikler

YBÜ'de izlenen ve immün yetmezliği olmayan hastalarda kandida türleri nedeniyle gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir. Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları ve sinüzit izler (19).

Kandidemi invazif kandida enfeksiyonlarının en sık görülen (%50-70) şeklidir. Kandidemi tanısı, klinik enfeksiyon belirtileri olan bir hastada en az bir kan kültürü örneğinden kandida türlerinin izole edilmesi ile koyulur. Üşüme, titreme, ateş veya hipotermi, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve bilinç değişiklikleri en sık görülebilecek belirti ve bulgulardır. Sıklıkla sepsis ve çoklu organ yetmezliği eşlik eder.

Kandidemili hastalarda eş zamanlı organ tutulumları görülebilir. En sık beyin, böbrek, miyokard ve göz tutulur.

Kandidüri oranları da YBÜ'de yatan hastalarda artarak görülmektedir. Kandidüri, kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya pyelonefrit veya

sistemik kandida enfeksiyonunun üriner tutulumu şeklinde görülebilir. Sıklıkla asemptomatik ve üriner kateter varlığı ile ilişkilidir.

YBÜ’de izlenen hastaların çoğunda risk faktörlerinin de varlığında solunum yolu ve orofarinkste kandida ile kolonizasyon sıktır. Kandida türleri ile solunum yolu enfeksiyonu nadirdir. Çoğunlukla immün sistemi baskılanmış hastalarda hematojen yol veya kolonize olduğu mikroorganizmanın aspirasyonu ile enfeksiyon gelişebilir (8,19).

2.6. Risk Faktörleri

İnvazif kandida enfeksiyonları için bilinen risk faktörleri, maligniteler, nötropeni, böbrek yetmezliği, ciddi akut pankreatit, organ nakli, YBÜ’de uzun yatış, yüksek APACHE II skoru, hemodiyaliz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, immünsüpresif ilaç kullanımı, cerrahi girişim ve kandida ile kolonizasyondur (20).(Tablo 2.1)

Tablo 2.1. İnvazif Kandida Enfeksiyonu Gelişimi İçin Risk Faktörleri (10,12,19,20 numaralı kaynaklardan derlenmiştir)

İnvazif Kandida Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
❖ Malignite ❖ Nötropeni ❖ Böbrek yetmezliği/Renal replasman tedavisi ❖ Total parenteral nutrisyon(TPN) kullanımı ❖ Santral venöz kateter varlığı ❖ Mekanik ventilasyon ❖ Akut pankreatit ❖ Organ nakli ❖ YBÜ’de uzun yatış süresi ❖ Yüksek APACHE II skoru ❖ Geniş spektrumlu ve çoklu antibiyotik kullanımı ❖ Antifungal kullanımı öyküsü ❖ Cerrahi girişim (özellikle abdominal) ❖ Ciddi yanıklar ❖ İmmünsüpresif tedavi ❖ Kandida kolonizasyonu

2.6.1. Kandida Kolonizasyonu

İdrar sondası, balgam, boğaz, trakeal aspirat gibi steril olmayan vücut sıvısı ve bölgelerinden alınan kültürlerde kandida türlerinin üretilmesi kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir. Kolonizasyon öyküsü invazif kandida enfeksiyonu gelişimi için yapılan çalışmalarda belirlenmiş bir risk faktörüdür.

En sık kolonize olan bölgeler cilt, orofarinks, üriner sistem ve gastrointestinal sistemdir (21). Kandida türlerinin ekzojen yolla kolonizasyonu, sağlık çalışanlarının taşıyıcı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (22). Çeşitli hasta gruplarında hem ekzojen hem de endojen yolla kolonizasyon gelişebilmektedir (6).

Ancak kandida türlerinin genotiplendirilmesini içeren çeşitli çalışmalarda ciddi kandida enfeksiyonu gelişen hastaların büyük çoğunluğunun kolonize olduğu kandida suşu ile enfekte olduğu gösterilmiştir (23).

2.7. Tedavi Yönetimi

İnvazif kandidiyazis ciddi sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği ile ilişkilidir. İnvazif kandidiyazisin bulguları erken dönemde ortaya çıksa da bakteriyel nedenlerle gelişen sepsise benzemesi ve kesin tanının daha geç dönemde koyulabilmesi nedeni ile yeni antifungal ajanlara rağmen %40'a varan mortalite nedenidir. İnvazif kandidiyazis için kolonizasyon öyküsünü de içeren çeşitli risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması ile yüksek riskli hastalar belirlenebilir ve bu hastalarda preemptif antifungal tedavi başlanması düşünülebilir (3).

Erken antifungal tedavi invazif kandida enfeksiyonlarının mortalitesini azaltmakta ve invazif enfeksiyon gelişimini yarı yarıya azaltmaktadır. Ancak hedefe yönelik olmayan profilaktik antifungal kullanımı artmış ilaç etkileşimlerine, artan yan etki görülmesine, dirençli fungal suşların seçilimine ve maliyetlerde artışa neden olabilir (24).

Bu nedenle, invazif kandida enfeksiyonu gelişimi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin göz önünde bulundurularak erken antifungal tedavinin yönetimi önem kazanmaktadır. Bu amaçla kandida skoru gibi hastaların klinik bilgilerinin kullanıldığı ve mikrobiyolojik yöntemlerle kandida kolonizasyon indeksi (KKİ) gibi çeşitli klinik öngörme yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

2.7.1. YBÜ’de Antifungal Profilaksi

Enfeksiyonu olmayan yüksek riskli hasta gruplarına tedavi verilerek gelişecek enfeksiyonun önlenmesi anlamına gelmektedir. İnvazif kandida enfeksiyonlarının yüksek mortalitesi ve kötü prognozu nedeniyle immün süprese olmayan hasta grubunda sistematik antifungal profilaksi kullanımı birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (25).

Yapılan bir derlemede, nötropenik olmayan YB hastalarında antifungal profilaksi ile mortalitenin %23 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir. Ancak yine de tüm hastalara değil invazif fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksinin invazif enfeksiyon oranını ve mortaliteyi azaltabileceği belirtilmiştir (26).

Eggiman ve arkadaşları, abdominal cerrahi geçiren, anastomoz kaçağı olan ve perforasyonu olan YBÜ’de yatan hasta grubunda yürüttükleri plasebo kontrollü çift kör çalışmada flukonazol ile profilaksinin kandida ile kolonizasyon ve enfeksiyon oranını azaltabileceğini belirtmişler ancak bu profilaksi ile gelişebilecek antifungal direncini de vurgulamışlardır (27).

Getireceği yarar ile birlikte direnç gelişimi, kullanılan ajanlara bağlı toksisite nedeni ile profilaksi verilecek hasta grupları ve bu gruptaki risk faktörlerinin iyi belirlenmesi gerektiği tüm çalışmalarda vurgulanmıştır.

2.7.2. YBÜ’de Preemptif Antifungal Tedavi

Preemptif tedavi, kandida enfeksiyonu gelişimi açısından çoklu risk faktörlerinin yanında yoğun kolonizasyonu bulunan hastalarda erken antifungal tedavi başlanmasını ifade etmektedir.

Kolonizasyon, invazif kandidiyazis olgularının birçoğunda önemli bir risk faktörüdür. Uzun süreli YB yatışı olan hastaların birçoğu kolonize olmakta ancak küçük bir kısmında invazif enfeksiyon gelişmektedir. Bu alt grubu ayırt edebilmek, kolonizasyon ve enfeksiyon arasındaki sınırı belirleyebilmek zor olabilmektedir. Sıklıkla açıklanamayan ateş, hipotansiyon ve organ yetmezlik bulguları eşlik eden bulgulardır.

Kolonize olan grup içindeki enfeksiyon gelişimi riski fazla olan hastaları belirlemek amacı ile kandida kolonizasyon indeksi, kandida skoru ve başka biğer klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (28).

2.7.2.1. Kandida Skoru

Kandida skoru, invazif kandida enfeksiyonu riski yüksek olan hastaları belirlemek amacı ile geliştirilmiştir. León ve arkadaşları prospektif 1699 hastayı içeren bir kohort ile cerrahi girişim öyküsü (1 puan), çoklu kolonizasyon (1 puan), total parenteral nutrisyon (1 puan) ve ciddi sepsisin (2 puan) invazif kandidiyazis riskini öngörebildiğini belirtmişlerdir. Sınır değer olarak 2.5 ve üstü değerler kullanıldığında %81 duyarlılığı %74 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir (3).

Bu skorlamanın invazif kandida enfeksiyonunu dışlamak için kullanışlılığı, 1107 hastayı içeren çok merkezli bir kohort çalışma ile değerlendirilmiş, eşik değer 3 kabul edildiğinde negatif prediktif değeri % 97,7 bulunmuştur (29).

2.7.2.2. Kandida Kolonizasyon İndeksi

YBÜ'lerinde uzun süreli yatan hastalarda sıklıkla kandida kolonizasyonu gelişmektedir. Ayrıca invazif enfeksiyon gelişen hastaların enfeksiyon öncesi aynı suşlarla enfekte olduğu da gösterilmiştir (6).

Bu bilgilerden yola çıkarak yapılan prospektif bir kohort çalışmasında KKI ilk kez 1994 yılında Pittet ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. KKI, kandida üreyen bölge sayısının kültür alınan bölge sayısına bölünmesi ile belirlenir. Ortaya çıkan değer $\geq 0,2$ ise fungal kolonizasyon, $\geq 0,5$ ise yoğun kolonizasyon olarak kabul edilir. Pozitif prediktif değeri % 66 iken negatif prediktif değeri % 100 olarak belirlenmiştir. Düzeltilmiş KKI'de ise kolonizasyonun yoğunluğunu da içerir ve yoğun kolonizasyon olan bölgelerin kandida üremesi olan alanlara bölünmesi ile belirlenir. Ortaya çıkan düzeltilmiş kandida kolonizasyon indeksi değeri $\geq 0,4$ ise yoğun kolonizasyon olarak değerlendirilir. dKKI'nin negatif ve pozitif prediktif değeri %100'dür (30).

Piarroux ve arkadaşları cerrahi yoğun bakım hastalarında yatışta ve haftalık indeksi $\geq 0,4$ olan tüm hastalara 2 hafta süre ile preemptif flukonazol tedavisi başlanmış ve sonuçta preemptif tedavi kolunda %3,8 oranında invazif kandida enfeksiyonu gelişirken kontrol grubunda %7 oranında invazif kandida enfeksiyonu gelişimi olduğu gösterilmiştir ($P=0,03$) (32).

2.7.3. YBÜ'de Empirik Antifungal Tedavi

Empirik antifungal tedavi, çeşitli risk faktörleri bulunan, enfeksiyonun klinik bulguları da bulunan veya kandida kan dolaşımı enfeksiyonu veya invazif kandida enfeksiyonu bulunan hastalarda tiplendirme sonuçları öncesi başlanan tedaviyi ifade eder. Kandidemi varlığında uygun ve erken antifungal tedavi başlanmazsa endoftalmi, endokardit ve diğer dissemine formlar ile komplike olabilir (32).

Kanada ve A.B.D'deki 14 YBÜ'deki hastaları içeren retrospektif kohort çalışmasında uygun antifungal tedavideki gecikme ile hastane içi mortalite arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (33).

2.8. Tedavide Kullanılabilecek Ajanlar

2.8.1. Polyenler (Amfoterisin B Deoksikolat ve Nistatin)

2.8.1.1. Amfoterisin B

Polyenler, mantarların membranına bağlanarak selektif antifungal aktivite gösterirler. Bu selektiflik ilacın ergosterole (mantar membranında bulunan sterol) gösterdiği yüksek avidite ile ilişkilidir. Amfoterisin B deoksikolat (AmBD), yıllar boyunca invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde birincil seçenek olmuştur. Daha sonra toksik etkilerinden dolayı kullanımında azalma gerçekleşmiştir. Kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği infüzyon sırasında gelişen akut reaksiyonlar (halsizlik, yüksek ateş, bulantı, hipoksemi ve hipotansiyon gibi) ve nefrotoksisitedir (32).

AmBD'nin lipid formülasyonları konvansiyonel AmBD'tan daha iyi tolere edilmektedir. Çoğunlukla konvansiyonel formu tolere edemeyen hastalara lipid formülasyonlu preparatlar tercih edilmektedir. Günümüzde ruhsatlı üç lipid formülasyon bulunmaktadır. Bunlar, amfoterisin B lipid kompleks (ABLC), amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD) ve liposomal amfoterisin B'dir (L-AmB). Çeşitli çalışmalar, lipid formülasyonlarının AmBD kadar etkili olduğunu göstermiştir. Önemli ve refrakter invazif enfeksiyonlarda lipid formülasyonlar daha yüksek dozlarda kullanılabildiği için potansiyel avantaj sağlamaktadır.

Lipid formülasyonlar konvansiyonel forma göre daha pahalıdır. Ayrıca klinik verilerin yetersizliği ve kandida enfeksiyonlarında kullanılabilecek alternatif ajanların (azoller, ekinokandinler gibi) mevcut olması nedeni ile lipid

formülasyonların kullanımı, tedaviye dirençli, diğer ilaçları tolere edemeyen hastalarla sınırlı tutulmalıdır (34).

2.8.1.2. Nistatin

Yapı ve etki mekanizması olarak AmBD ile benzerdir. Kullanımı cilt enfeksiyonlarında lokal formda ve oral uygulama ile sınırlıdır. Sistemik nistatin tedavisinin toksisitesini azaltma amacıyla lipozomal formunun geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Şu anda sistemik tedavide kullanımı yoktur.

2.8.2. Azol Grubu Antifungaller

Azoller, lanosterolün ergosterole dönüşümünü sağlayan enzim ile etkileşerek ergosterol sentezini engeller. İnvazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde azoller ana tedavi seçeneğidir. Ketokonazol sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen ilk oral bileşiktir. Etkin bir bileşik olmasına rağmen flukonazol ve itraconazol gibi daha etkili ve daha güvenli seçeneklerin geliştirilmesiyle birlikte geri planda kalmıştır.

2.8.2.1. Flukonazol

Çeşitli mayalara etkili, filamentöz mantarlara etkisi olmayan semisentetik bir azoldür. İnvazif fungal enfeksiyonlardan *Cryptococcus meningoensefalitinde*, *koksidioidomikoziste* ve *invazif kandidiyaziste*, *non-invazif kandida enfeksiyonlarından* *orofaringeal,özofagial kandidiyaziste,kandidüri* ve *kronik mukokütanöz kandidiyaziste*, *kronik oral atrofik kandidiyaziste*, *vajinal kandidiyaziste* *kandidal balanitte* ve *sistemik tedavi gerektiren dermal kandida enfeksiyonlarında* kullanılır. Oral biyoyararlanımı yüksektir, intravenöz kullanım seçeneği de vardır. Yüksek etkinliği ve güvenli oluşu ile *invazif kandida enfeksiyonlarının* tedavisinde *nötropenik* ve *nötropenik olmayan* hastalarda ilk seçenek olmuştur. Ancak *C.krusei* flukonazole *intrensek* dirençlidir. Ayrıca, *C.glabrata* izolatlarında flukonazol

minimal inhibitör konsantrasyonları yüksek izlenmekte, %15 oranında tamamen dirençli görülebilmektedir. *C.albicans* suşlarında kullanıma bağlı kazanılmış flukonazol direnci de görülmektedir (32).

2.8.2.2. İtrakonazol

İnvazif ve non-invazif fungal enfeksiyonlarda endike olan bir triazoldür. Vulvovajinal kandidiyaziste kullanılabilir. Uygun klinik araştırmaların yetersizliği, etkisi yeterli, onaylanmış başka tedavi seçenekleri nedeniyle invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde yeri sınırlıdır (32,34).

2.8.2.3. Vorikonazol

Sentetik yapıda oral ve parenteral bir triazoldür. Mayalara ve küflere geniş spektrumlu şekilde etkilidir. İnvazif aspergillozisin, fusariyozis ve skedosporyozisin primer tedavisinde, non nötropenik hastalarda kandidemide ruhsatludur. Ek olarak, A.B.D’de özofagial kandidiyaziste ruhsatludur. Hem parenteral hem oral şekilde kullanılabilir. Oral formülasyonunun biyoyararlanımı yüksektir. Ancak kullanımı sırasında flukonazole göre daha fazla yan etki görülür. CYP450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşim olasılığı da yüksektir (32,34).

2.8.2.4. Posakonazol

Kandida enfeksiyonlarının primer tedavisinde kullanımı yoktur. Vorikonazole benzer şekilde kandida türlerine in vitro etkinlik gösterir. Ancak orofaringeal kandida enfeksiyonları dışındaki kandida enfeksiyonlarında kullanım ile ilgili yeterli veri ve kanıt bulunmamaktadır. Şu an için oral süspansiyon şeklinde sık dozlanarak (4x200mg veya 2x400mg) kullanımı bulunmaktadır (11).

2.8.3. Ekinokandinler

Ekinokandinler mantar hücre duvarındaki 1,3-β-D-glukan sentezini inhibe ederek etki eden intravenöz semisentetik amfifilik lipopeptit yapıda ilaçlardır. Kandida ve Aspergillus türlerine etkinlikleri vardır. Ekinokandinler çoğu kandida türlerine (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.dubliniensis* ve *C.krusei*) konsantrasyon bağımlı fungisidal etki gösterir. Çoğu Aspergillus türlerine de fungostatik etkilidir. Çoğu klinik çalışmada anlamlı klinik etkinlik azalması gösterilememiş olmakla birlikte *C.parapsilosis* enfeksiyonlarında azalmış ekinokandin duyarlılığı bildirilmiştir (11,32,34).

2.8.3.1. Kaspofungin

İnvazif kandidyazis, özofagial kandidyazis, febril nütropeni ve invazif aspergillozda kullanımı vardır. Yan etki profili açısından güvenlidir. CYP450 izoenzim sistemi ile etkileşimi az olduğundan ilaç etkileşimi de çok az görülmektedir. İnvazif kandidyazisin primer tedavisinde umut verici görünmektedir (32).

2.8.3.2. Anidulafungin

Anidulafungin, etki mekanizması, etkinlik, etki spektrumu ve toksisite profili açısından kaspofungin ile benzer özelliktedir. Avrupa Birliği ülkelerinde ve ABD’de non nütropenik erişkin hastalarda invazif kandida enfeksiyonları tedavisinde lisanslıdır. Flukonazol ile karşılaştırıldığı çoğu çalışmada invazif kandida enfeksiyonları tedavisinde en az flukonazol kadar etkili bulunmuştur (32). Ülkemizde de özellikle YBÜ’de yatmakta olan nütropenik olmayan hasta grubunda kandidemi ve diğer invazif kandida enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

2.8.3.3. Mikafungin

Mikafungin invazif kandida infeksiyonları ve özofagial kandidyazis tedavisinde ve kök hücre nakli yapılan nötroopenik hastalarda profilakside kullanımı açısından araştırılmıştır. Yapılan çoğu çalışmada özofagial kandidyaziste çeşitli dozlarda flukonazol ile karşılaştırılabilir derecede etkin bulunmuştur (34). Ülkemizde henüz geri ödemesi bulunmadığından kullanılamamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji-Reanimasyon ve İç Hastalıkları yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş olan hastalarda geriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışmaya, 48 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatışı olan, nötropenik olmayan, 18 yaş üstü, kandida suşları ile kolonize ve enfekte olan hastalar ile üremesi olmayan kontrol grubu hastalar olarak toplam 225 hasta dahil edilmiştir.

3.1. Veri Toplama

Çalışmaya dahil olan kolonize ve enfekte gruptaki hastaların üreme bilgileri, laboratuvar kayıt sistemi (nucleus) üzerinden belirlenmiş, protokol numaraları ile hastane bilgisayar kayıt sistemi (avicenna) üzerinden yatış ve üreme günlerine ait anamnez, klinik izlem notları, epikriz notları, laboratuvar sonuçları incelenerek hastaya ait yaş, yatış nedeni, öz geçmişi, yatış öyküsü, cerrahi girişim öyküsü, santral venöz kateter varlığı, steroid kullanımı, malignite varlığı, sepsis varlığı, önceki antibiyotik kullanımı, üreyen kandida suşuna ait bilgiler, beyaz küre ve CRP değerleri, sonuç ve hastanede kalış süresi bilgileri, hazırlanan hasta kayıt formuna kaydedilmiştir.

3.2. Hasta Grupları

Klinik belirti ve bulguların eşlik etmediği, trakeal aspiratta, idrar kültüründe kandida türü üremesi, boğaz balgam ve alınan tarama kültüründeki üremeler ile idrar sondasında üreme olup sonda değişimi sonrası üreme olmayan, sürüntü ve yara kültürlerinde az miktarda kandida türü üreyip gram boyamada polimorfonükleer lökosit görülmeyen durumlardaki kandida türü üremeleri kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir.

Ateş ile beraber idrar kültüründe $>10^5$ cfu/ml kandida türü üremesi ile birlikte idrar mikroskopisinde pyürisi mevcut olan, geniş spektrumlu antibiyotik altında tedaviye yanıtı olmayan hastalar ve idrar sondasından alınan kültürde kandida türü üreyen, sonda değişimi sonrası tekrarlanan idrar kültüründe kandida türü üremesi olan hastalar kandidaya bağlı gelişen üriner sistem infeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

Fizik muayenede ralleri mevcut olan, akciğer grafisinde yeni gelişimli infiltrasyonu olan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında yeni gelişimli sekresyon artışı, solunum sıkıntısı olan ve tekrarlayan balgam veya trakeal aspirat kültürlerinde kandida türü üremesi olan hastalar kandida türüne bağlı gelişen pnömoni olarak değerlendirilmiştir.

Karın içindeki enfekte görünümlü bölgeden veya abse içeriğinden steril şartlarda alınan kültürlerdeki üremeler intraabdominal kandida infeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

Uygun şartlarda alınan kan ve kateter kültürlerinde herhangi bir kandida türünün üremesi kandidemi olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Dahil Olma Kriterleri

1-Yoğun bakımda yatış süresinin 48 saatten uzun olması

2-Hasta yaşının 18'in üzerinde olması

3-Nötropenik olmaması

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile

araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analiz ile P değeri $<0,2$ olan değişkenler olan diyabet, böbrek yetmezliği, malignite, cerrahi girişim öyküsü, santral venöz kateter varlığı, TPN kullanımı, sepsis/septik şok ve önceki antibiyotik kullanımı çoklu değişkenli lojistik regresyon modeli ile kolonize-kontrol ve enfekte-kontrol grupları arasında tekrar analize alınmıştır. P değeri $<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya ait veriler, anesteziyoloji-reanimasyon ve iç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatmış olan hastaların hastane bilgisayar sistemindeki kayıtlarından toplanmıştır.

Toplam 225 hastanın 107'si (%47,55) kadın, 118'i (%52,44) erkek olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması kolonize grupta 67,3, enfekte grupta 63,79, kontrol grubunda 57,2 olarak bulunmuştur. Son 1 ayda hastanede yatış öyküsü, toplam hastaların %72,44'ünde, kolonize hastaların %76'sında, enfekte hastaların %84'ünde, kontrol grubundaki hastaların %57'sinde bulunmuştur.

Hastaneye en sık yatış nedeni medikal nedenler olup, kolonize hastaların %82'sinde, enfekte hastaların %85,3'ünde, kontrol grubundaki hastaların %80'inde saptanmıştır.

Mekanik ventilasyon, hastaların %66,6'sında izlenmiş olup, kolonize grubun %73,3'ünde, enfekte grubun %86,7'sinde, kontrol grubunun %53,3'ünde izlenmiştir. KOAH, kolonize grupta %30,7, enfekte grupta %26,7, kontrol grubunda %6,7 oranında bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalığı, kolonize grupta %8,1, enfekte grupta %1,4, kontrol grubunda %1,4 oranında bulunmuştur. Kalp yetmezliği, kolonize grupta %17,3, enfekte grupta %13,3, kontrol grubunda %17,3 oranında bulunmuştur. Böbrek yetmezliği, kolonize grupta %29, enfekte grupta %28, kontrol grubunda %14,7 oranında bulunmuştur. Diyabet, kolonize grupta %26,7, enfekte grupta %30,7, kontrol grubunda %16 oranında bulunmuştur. Steroid kullanımı, kolonize grupta %9,3, enfekte grupta %5,3, kontrol grubunda %4 oranında bulunmuştur. Malignite, kolonize grupta %12, enfekte grupta %25,3, kontrol grubunda %16 oranında bulunmuştur (Tablo 4.1).

Önceki antibiyotik kullanımı, kolonize grubun %96'sında, enfekte grubun tamamında, kontrol grubunun %84'ünde izlenmiştir. Transplantasyon, kolonize grubun %4'ünde, enfekte grubun %1,3'ünde, kontrol grubunun %1,3'ünde

izlenmiştir (Tablo 4.1).Enfekte gruptaki hastaların %60'ında enfeksiyon öncesi kandida kolonizasyonu olduğu görülmüştür.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı İstatistik Bulgular

	Kolonize (75) N(%)	Enfekte (75) N(%)	Kontrol (75) N(%)	Toplam (225) N(%)
Son 1 ayda yatış	57(76)	63 (84)	43 (57)	163 (72,44)
YB yatış nedeni				
Medikal	61 (82)	64 (85,3)	60 (80)	185 (82,2)
Cerrahi	8 (10,8)	9 (12)	9 (12)	26 (11,5)
Travma	5 (6,8)	2 (2,7)	6 (8)	13 (5,7)
Mekanik Ventilasyon	55 (73,3)	65 (86,7)	40 (53,3)	150 (66,6)
KOAH	23 (30,7)	20 (26,7)	5 (6,7)	48 (21,3)
Kronik karaciğer hastalığı	6 (8,1)	2 (1,4)	1 (1,4)	9 (4)
Kalp yetmezliği	13 (17,3)	10 (13,3)	13 (17,3)	36 (16)
Böbrek yetmezliği	22 (29)	21 (28)	11 (14,7)	54 (24)
Diyabet	20 (26,7)	23 (30,7)	12 (16)	55 (24,4)
Steroid kullanımı	7 (9,3)	4 (5,3)	3 (4)	14 (6,2)
Malignite	9 (12)	19 (25,3)	12 (16)	40 (17,7)
Önceki antibiyotik kullanımı	72 (96)	75 (100)	63 (84)	210 (93,3)
Transplantasyon	3 (4)	1 (1,3)	1 (1,3)	5 (2,2)

Kolonizasyon/enfeksiyon öncesi YB'da kalış süresi, kolonize grupta ortalama 13,6 gün, enfekte grupta ortalama 21,8 gün olarak bulunmuştur.(Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Kolonizasyon/Enfeksiyon Öncesi YB'da Kalış Süresi

Kol./Enfeksiyon Öncesi YB'da geçen süre	Kolonize	Enfekte
Ortalama Gün	13,6	21,8

Risk faktörleri tek değişkenli analiz edilmiş, santral venöz kateter varlığı ($P<0,001$), TPN kullanımı ($P=0,018$), sepsis/septik şok varlığı ($P<0,001$) ve önceki antibiyotik kullanımı ($P<0,001$) enfekte grupta kolonize grup ve kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Risk Faktörlerinin Gruplar Arasında Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Risk faktörü/Hasta popülasyonu	Kolonize(75) N(%)	Enfekte(75) N(%)	Kontrol(75) N(%)	Toplam(225) N(%)	P değeri
Diyabet	20 (26,7)	23 (30,7)	12 (16)	55 (24,4)	0,097
Böbrek yetmezliği	22 (29,3)	21 (28)	11 (14,6)	54 (24)	0,067
Steroid	7 (9,3)	4 (5,3)	3 (4)	14 (6,2)	0,477
Malignite	9 (12)	19 (25,3)	12 (16)	40 (17,7)	0,091
Cerrahi Girişim	31 (41,3)	44 (58,6)	36 (48)	111 (49,3)	0,101
Santral Venöz Kateter Varlığı	57 (74)	64 (85)	40 (53,3)	161 (71,5)	<0,001
TPN kullanımı	18 (24,3)	29 (38,7)	14 (18,7)	61 (27,1)	0,018
Sepsis/septik Şok	35 (48)	59 (78,6)	22 (29,3)	117 (52)	<0,001
Önceki antibiyotik kullanımı	72 (96)	75 (100)	63 (84)	210 (93,3)	<0,001

Tek değişkenli analiz ile P değeri <0,2 olan değişkenler olan diyabet, böbrek yetmezliği, malignite, cerrahi girişim öyküsü, santral venöz kateter varlığı, TPN kullanımı, sepsis/septik şok ve önceki antibiyotik kullanımı çoklu değişkenli lojistik regresyon modeli ile kolonize-kontrol ve enfekte-kontrol grupları arasında tekrar analize alınmıştır. Kolonize grup ve kontrol grubu arasında santral venöz kateter varlığı ($P=0,011$) ve sepsis/septik şok ($P=0,018$) açısından anlamlı olarak fark bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Risk Faktörlerinin Kolonize ve Kontrol Grupları Arasında Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli ile Analiz Sonuçları

Risk Faktörü	B	Odds oranı	%95 güven aralığı	P değeri
Santral venöz kateter	,962	2,616	1,250-5,475	0,011
Sepsis/septik şok	,864	2,371	1,158-4,858	0,018

Çoklu değişkenli lojistik regresyon modeli ile enfekte ve kontrol grubu arasında santral venöz kateter varlığı ($P=0,037$), TPN kullanımı ($P=0,040$) ve sepsis/septik şok ($P<0,001$) açısından anlamlı fark olduğu izlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Risk Faktörlerinin Enfekte ve Kontrol Grupları Arasında Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli ile Analiz Sonuçları

Risk Faktörü	B	Odds oranı	%95 güven aralığı	P değeri
Santral venöz kateter	,971	2,640	1,063-6,561	0,037
TPN kullanımı	,938	2,554	1,042-6,260	0,040
Sepsis/septik şok	2,066	7,893	3,545-17,576	<0,001

Sepsis/septik şok olan hastalarda, tüm gruplarda solunum sistemi ve gastrointestinal sistem sırası ile en sık sepsis kaynakları olarak bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kolonize-Enfekte ve Kontrol Grubu Hastalarda Sepsis Kaynağı

Kaynak	Kolonize	Enfekte	Kontrol
Solunum	19 (%47,5)	29 (%49,2)	9 (%40,9)
GIS	16 (%40)	21 (%35,6)	6 (%27,3)
GÜS	3 (%7,5)	2 (%3,4)	5 (%22,7)
Kateter	1 (%2,5)	2 (%3,4)	1 (%4,5)
MSS	1 (%2,5)	0	0
Primer bakteriyemi	0	1 (%1,7)	0
Yumuşak doku	0	4 (%6,7)	0
Diğer	0	0	1 (4,5)
TOPLAM	40 (%100)	59 (%100)	22 (%100)

GIS:gastrointestinal sistem GÜS:genitoüriner sistem MSS:merkezi sinir sistemi

Kandida üremesi, kolonize grupta en sık trakeal aspiratta (%50,7) ve idrarda (%28) iken, enfekte grupta en sık kan (%46,7) ve abse/yarada (%17,3) bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kandida Türü ile Kolonizasyon ve Enfeksiyon Tespit Edilen Örnek Türleri

Örnek Türü	Kolonize(75) N (%)	Enfekte(75) N (%)
Trakeal aspirat	38 (50,7)	6 (8)
İdrar	21 (28)	10 (13,3)
Kan	-	35 (46,7)
Abse/Yara	2 (2,7)	13 (17,3)
Balgam	9 (12)	-
Kateter	-	9 (12)
Diğer	5 (6,7)	2 (2,7)

Üreyen kandida türleri, kolonize grupta %41,3 *C.albicans*, %58,6 *Candida non-albicans*, enfekte grupta %50,7 *C.albicans*, %49,3 *Candida non-albicans* şeklinde bulunmuştur. Kolonize hasta grubunda tiplendirilen *Candida non-albicans* suşları oranları sıklık sırasına göre, %2,7 *C.tropicalis*, %1,3 *C.glabrata*, %1,3 *C.parapsilosis*, %1,3 *C.kefir*, %1,3 *C.lusitaniae* olarak bulunmuştur. Enfekte grupta tiplendirilen *Candida non-albicans* suşları oranları sıklık sırasına göre, %16

C.parapsilosis, %9,3 hastada *C.glabrata*, %5,3 *C.tropicalis*, %1,3 *C.krusei*, %1,3 *C.dubliniensis* olarak bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Üreyen Kandida Türlerinin Gruplardaki Oranları

	Kolonize(75) N(%)	Enfekte(75) N(%)
<u>Candida albicans</u>	31 (41,3)	38 (50,7)
<u>Candida non-albicans</u>	44 (58,6)	37 (49,3)
<i>Tiplendirilmemiş</i>	38 (50,7)	12 (16)
<i>C.tropicalis</i>	2 (2,7)	4 (5,3)
<i>C.glabrata</i>	1 (1,3)	7 (9,3)
<i>C.parapsilosis</i>	1 (1,3)	12 (16)
<i>C.krusei</i>	-	1 (1,3)
<i>C.dubliniensis</i>	-	1 (1,3)
<i>C.kefyr</i>	1 (1,3)	-
<i>C.lusitaniae</i>	1 (1,3)	-

Kolonize hastalarda %47,4, enfekte hastalarda %62,7, kontrol grubundaki hastalarda %33,3 oranında yoğun bakımda eksitus görülmüştür. Enfekte grupta kolonize ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($P=0,007$) daha fazla eksitus görülmüştür. Kolonize hastalar %40, enfekte hastalar %28, kontrol grubu hastalar %44 oranında yoğun bakımdan başka kliniklere transfer olmuştur($P=0,007$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kandida ile kolonize, enfekte ve kontrol grubundaki hastalarda sonuç

	Kolonize N (%)	Enfekte N(%)	Kontrol N(%)	P değeri
YBÜ'de eksitus	35(47,4)	47(62,7)	25(33,3)	0,007
Transfer	30(40)	21(28)	33(44)	
YBÜ'den taburcu	10(13,5)	7(9,3)	17(22,7)	

YB'da ortalama kalış süresi, kolonize grupta 40,2, enfekte grupta 63,7 gün olup, kontrol grubunda 16,6 gün olarak bulunmuştur. Enfekte grupta ve kolonize grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.($P<0,001$). Enfekte ve kolonize grup arasında fark bulunmamıştır.

Hastanede ortalama kalış süresi, kolonize grupta 60,1 gün, enfekte grupta 81,5 gün, kontrol grubunda 28,6 gün olarak bulunmuştur. Hastanede ortalama kalış süresi enfekte grupta diğer iki gruba göre, kolonize grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P<0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta Gruplarındaki YBÜ’de ve Hastanede Kalış Süreleri

		Kolonize	Enfekte	Kontrol	P değeri
YBÜ’de kalış süresi	Ortalama gün	40,2	63,7	16,6	<0,001
Hastanede kalış süresi	Ortalama gün	60,1	81,5	28,6	<0,001

Beyaz küre değeri, YB’a yatış sırasında, ortalama $13,54 \pm 8,491$ ($\times 10^9/L$) bulunmuş, üreme günü ise ortalama $12,5$ ($\times 10^9/L$) olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında beyaz küre değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta Gruplarında Beyaz Küre Değerleri

	Kolonize	Enfekte	Kontrol	Toplam (ort $\pm$ sd)	P değeri
YB yatış beyaz küre ($\times 10^9/L$) ortalama	13,33	13,94	13,32	$13,54 \pm 8,491$	0,900
Üreme günü beyaz küre ($\times 10^9/L$) ortalama	11,7	12,87	-	12,5	0,930

Hastaların YB’a yatış sırasındaki median CRP değerleri kolonize grupta 94,40, enfekte grupta 121, kontrol grubunda 80,50 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,057$). Kolonize ve enfekte gruptaki hastaların, üreme günündeki median CRP değerleri sırası ile 92,70 ve 138,50 bulunmuştur. Kolonize ve enfekte gruptaki hastaların, üreme günündeki CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,004$) (Tablo 4.12).

Kolonize ve enfekte gruptaki hastalarda üreyen kandida suşlarının 62'sinde duyarlılık çalışılmış olup suşlardan 2'si flukonazole dirençli, 6'sı orta duyarlı bulunmuş, 5'i amfoterisin B'ye orta duyarlı olarak bulunmuştur.

Hastaların antifungal tedavi alıp almadığı da değerlendirilmiş olup, kolonize gruptaki hastaların 35'inin (%46,7), enfekte gruptaki hastaların 69'unun (%92), kontrol grubundaki hastaların 8'inin (%10,7) antifungal tedavi aldığı izlenmiştir.

Tablo 4.12. Hasta Gruplarında CRP Değerleri (mg/L)

Hasta popülasyonu	Kolonize	Enfekte	Kontrol	Toplam	P değeri
<u>YB yatış CRP</u>					
Minimum	1	2	1	1	0,057
Maksimum	472	424	500	500	
Median	94,40	121	80,50	100,15	
<u>Üreme günü CRP</u>					
Minimum	6	9		6	0,004
Maksimum	435	442	-	442	
Median	92,70	138,50		109	

5. TARTIŞMA

Kandida türleri, yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedenlerindendir ve fungal enfeksiyonların en sık etkenidir. Son 20 yılda kandida enfeksiyon hızı artışı devam etmiştir (35). İmmünsüpresif tedavilerin yaygınlaşması, yaşam destek sistemlerindeki gelişmelerle birlikte yoğun bakıma yatan hasta sayısının artışı ve kalış sürelerinin uzaması, organ nakillerindeki artış, yabancı cisim kullanımında artış gibi nedenler, bu artışın en önemli nedenleridir (2).

İnvazif kandida enfeksiyonları, sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği ile ilişkilidir (3). Yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. Yapılan çalışmalarda kandidemi için atfedilen mortalite oranları % 5-71 arasında değişmektedir. YB’da ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olması nedeniyle yüksek maliyetlere neden olmaktadır (35). Zaoutis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yetişkin hastalarda kandideminin mortaliteyi % 14,5 oranında arttırdığını, hastane yatış süresini ortalama 10.1 gün uzattığını, hastane harcamalarını ortalama 39.331 dolar arttırdığını göstermişlerdir (36). Özgül bir semptomunun olmayışı, kandida türlerinin kan kültüründe geç üremesi ve eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon varlığında üremenin güçleşmesi gibi durumlar nedeni ile erken tanı koymak çoğu zaman mümkün olmamaktadır (10). Erken ve uygun antifungal tedavi başlanması ile invazif enfeksiyon gelişimi azalmakta ve kandida enfeksiyonlarına bağlı mortalitede azalma görülmektedir (24).

Bu nedenle, hastalarda erken antifungal tedavi düzenleyebilmek ve gelişebilecek enfeksiyonu öngörmek amacı ile yüksek riskli hastaları belirleme gereksinimi doğmuştur. İnvazif kandida enfeksiyonu için kandida ile kolonizasyon öyküsünü de içeren risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastalarda değerlendirilmesi ile yüksek riskli hastalarda preemptif antifungal tedavi başlanması düşünülebilir (3). Yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla kandida kolonizasyon indeksi (KKİ), kandida skoru gibi risk öngörme yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

Hastalarda kandida enfeksiyonu gelişimini öngörebilmek için hastalar risk faktörlerinin varlığı açısından takip edilmeli ve erken antifungal başlanabilmesi için yüksek riskli hastalar belirlenmelidir (28).

Çalışmamız, yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan kandida ile kolonize ve enfekte hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanarak geriye dönük olarak planlanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş, yatış bilgileri, risk faktörleri, kateter kullanımı ve kullandıkları tedaviler kaydedilmiştir.

Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan hastalarda kandidemi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, median yoğun bakımda kalış süresi kandidemi grubunda 28 (17-45) gün, kandidemi olmayan grupta 18 (12-28) gün olarak bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir ($P<0,0005$) (37). A.B.D’de 1250 yataklı bir üniversite hastanesinde yapılan başka bir çalışmada sepsis, septik şok ile izlenen kandidemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, enfeksiyon öncesi yoğun bakımda geçirilen süre kandidemi grubunda median 6 (0-17) gün, kandidemi olmayan grupta 1 (0-10) gün olarak bulunmuştur ($P<0,001$) (38). Çalışmamızda, hastaların kolonizasyon veya enfeksiyon öncesi yoğun bakımda yatış süreleri incelendiğinde, kolonize grupta ortalama 13,6 gün enfekte grupta 21,8 gün olduğu bulunmuştur. Bulgularımızda olduğu gibi yoğun bakımda yatışın uzamasının invazif kandida enfeksiyonu gelişimi için risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

Literatürde yoğun bakımda yatan hastalarda invazif kandida enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleri bildirilmiştir. Yapılan bir derlemede, kandidemi gelişimi için risk faktörleri, parenteral nutrisyon, damar içi kateterler, travma, hipotansiyon, steroid tedavisi, antibiyotik kullanımı öyküsü olarak bildirilmiştir (39). Çok merkezli olarak gerçekleştirilen ve kandidal kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan, toplam 4276 hastayı içeren başka bir çalışmada bağımsız risk faktörleri, cerrahi öyküsü, akut böbrek yetmezliği, total parenteral nutrisyon olarak belirtilmiştir (40). Bazı çalışmalarda da hastalığın ciddiyetini gösteren APACHE II skorunun kandida kan dolaşımı enfeksiyonu riskini arttıran bir faktör olduğu belirtilmiştir (30,41). A.B.D’de 1483 hasta yoğun bakım hastasını içeren bir

çalışmada kandidemisi olan ve olmayan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmış, kandidemi riskini, TPN kullanımının 3,2 kat, santral venöz kateter kullanımının 1,8 kat, antibiyotik kullanımının 3,2 kat attırdığı belirtilmiştir (35). Ülkemizde bir eğitim araştırma hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yapılan 100 erişkin hasta içeren bir çalışmada kolonize olan ve olmayan hastalar risk faktörleri için değerlendirilmiş, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi ve TPN süresi uzamasının kolonizasyon için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kolonizasyon riskini yoğun bakımda antibiyotik kullanımının 8,8 kat, abdominal cerrahinin 3,6 kat arttırdığı belirtilmiştir (42). Yine ülkemizde bir eğitim araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada kandida türlerine bağlı üriner sistem enfeksiyonları ve kandidemi gelişimi için risk faktörleri değerlendirilmiş, üriner sistem enfeksiyonu gelişimi için kadın cinsiyet ve yoğun bakımda kalış süresinin uzaması bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş, kandidemi gelişimi için santral venöz kateter kullanımı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (43). Çalışmamızda hastalardaki risk faktörleri olarak diyabet, böbrek yetmezliği, steroid, malignite, cerrahi girişim, santral venöz kateter varlığı, TPN kullanımı, sepsis/septik şok varlığı ve önceki antibiyotik kullanımı değerlendirilmiştir ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Hastalara ait APACHE II skoru kayıtlarının tamamına ulaşamadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. Tek değişkenli analizde, santral venöz kateter varlığı, sepsis/septik şok varlığı ve önceki antibiyotik kullanımı enfekte grupta, kolonize ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu analizde P değeri <0,2 bulunan değişkenler çoklu değişkenli lojistik regresyon modeli ile tekrar analize alınmıştır. Bu analiz sonucunda kolonize ve kontrol grupları arasındaki değerlendirilmede, kolonizasyon riskini santral venöz kateter varlığının 2,6 kat, sepsis/septik şok varlığının 2,3 kat arttırdığı bulunmuştur. Enfekte ve kontrol grupları arasındaki çoklu değişkenli analizde enfeksiyon riskini santral venöz kateter varlığının 2,6 kat, TPN kullanımının 2,5 kat, sepsis/septik şok varlığının 7,8 kat arttırdığı bulunmuştur.

Çalışmamızda sepsis/septik şok ile izlenen hastaların sepsis kaynakları da incelenmiş olup, kolonize grupta en sık solunum sistemi (%47,5) ve gastrointestinal sistem (%40), enfekte grupta da yine en sık solunum sistemi(%29) ve gastrointestinal sistem (%21) kaynak olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kandida türü ile kolonizasyon ve enfeksiyon tespit edilen örnekler değerlendirilmiştir. Kolonizasyonun 38 hastada (%50,7) trakeal aspiratta, 21 hastada (%28) idrarda, 2 hastada (%2,7) abse/yara kültüründe, 9 hastada (%12) balgamda, 5 hastada(%6,7) diğer örneklerde olduğu görülmüştür. Enfeksiyonun 6 hastada (%8) trakeal aspiratta, 10 hastada (%13,3) idrarda, 35 hastada(%46,7), 13 hastada (%17,3) abse/yara kültüründe, 9 hastada (%12) kateterde, 2 hastada (%2,7) diğer örneklerde olduğu görülmüştür.

Literatürde kandidüri oranlarının arttığı bildirilmektedir (%19-44). Kandidüri, kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya pyelonefrit veya invazif enfeksiyonun seyri sırasında görülebilir. Tedavi başlanmadan önce kolonizasyon enfeksiyon ayrımının net yapılması gereklidir (19).

Hastanede yatan hastalarda kandida türleri ile kolonizasyon oranı %80'lere ulaşabilmektedir ve hazırlayıcı risk faktörleri varlığında invazif enfeksiyonlara neden olabilmektedir (42). Ülkemizde bir üniversite hastanesinde 45 erişkin nozokomiyal kandidemi hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %87,5'inde herhangi bir anatomik bölgede kandida kolonizasyonu bulunmuş, solunum yolu, rektal ve üriner kolonizasyon oranı %74,3 oranında bulunmuştur (43). Literatürde kandida kolonizasyonunun invazif enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (30,43). Çalışmamızda enfekte gruptaki hastalarda enfeksiyon öncesi kandida kolonizasyonu oranının %60 olduğu bulunmuştur. Çalışmamızdaki enfekte hastalardaki kolonizasyon oranının yüksek oluşu da literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastaların bir kısmının başka yoğun bakımlardan hastanemiz yoğun bakımlarına transfer olması ve önceki kültürleri temin edilememesi nedeniyle kolonizasyon öyküleri bilinmemektedir. Bu nedenle, bu oranın aslında daha yüksek olabileceği düşünülebilir.

Ülkemizde üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde erişkin kandidemi olgularının incelendiği bir çalışmada kandidemi olgularının %55'inde *C.albicans*, %28,9 oranı ile ikinci sırada *C.parapsilosis* bulunmuştur (44). Fransa'da yapılan bir çalışmada kan kültüründen izole edilen kandida türlerinin dağılımı incelendiğinde eğitim hastanelerinde %51,4 oranında *C.albicans*, %16,5 oranında *C.parapsilosis*, %9,2 oranında *C.glabrata*, %4,6 oranında *C.krusei*, %11,9 oranında *C.tropicalis*,

%1,8 oranında *C.pseudotropicalis* olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada devlet hastanelerinde kan kültürlerinde %59,3 oranında *C.albicans*, %14,8 oranında *C.parapsilosis*, %18,5 oranında *C.glabrata*, %3,7 oranında *C.krusei* bulunmuştur (45). Çalışmamızda üreyen kandida türlerinin gruplardaki dağılımı ve oranları incelenmiştir. Kolonize grupta %58,6 oranında *Candida non-albicans* üremesi görülmüştür. Kolonize gruptaki albicans dışı kandidaların yarısı tiplendirilmemiş, 2'si (%2,7) *C.tropicalis*, 1'i (%1,3) *C.glabrata*, 1'i (%1,3) *C.parapsilosis*, 1'i *C.kefir*, 1'i (%1,3) *C.lusitaniae* olarak tiplendirilmiştir. Enfekte grupta ise birbirine yakın oranda *C.albicans* (%50,7) ve *Candida non-albicans* (%49,3) üremesi görülmüştür. Enfekte grupta albicans dışı kandidaların %16'sı tiplendirilmemiş, 12'si (%16) *C.parapsilosis*, 7'si (%9,3) *C.glabrata*, 4'ü (%5,3) *C.tropicalis*, 1'i (%1,3) *C.krusei*, 1'i, (%1,3) *C.dubliniensis* olarak tiplendirilmiştir. Literatürde halen *C.albicans*, üreyen kandida türleri içinde birinci sırada bulunmasına rağmen çalışmamızda kolonize grupta albicans dışı türler daha fazla bulunmuştur. Hastaların bir kısmının yoğun bakım yatışı öncesi uzun süre başka kliniklerde yatmış olup önceki kolonizasyon sonuçlarının değerlendirmeye alınmaması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Enfekte grupta ise diğer çalışmalarla benzer şekilde *C.albicans* birinci sıradadır ve *C.parapsilosis* ikinci sırada yer almaktadır. Çalışmamızda enfekte gruptaki tür dağılımı literatürle uyumluyken, kolonize grupta albicans dışı türler daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kandida enfeksiyonlarının kaba mortalitesi %40-75 oranlarına ulaşabilmektedir. Yapılan dört yıllık 108 nozokomiyal kandidemi hastasını içeren bir çalışmada, kandidemi için mortalite oranı %61 oranında bulunmuştur (46). Yedi randomize kontrollü çalışmayı içeren bir derlemede, mortalite hızı %31 bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek yaş, yüksek APACHE II skoru, immünsüpresif tedavi kullanımı ve *C.tropicalis* enfeksiyonu kandidemiye bağlı mortalite hızında artışla ilişkili, santral venöz kateterin çekilmesi ve ekinokandin tedavisi de kandidemiye bağlı mortalite hızında azalmayla ilişkili bulunmuştur (47). Çalışmamızda hastalarda sonuç, gruplar arasında karşılaştırıldığında, yoğun bakım ünitesinde eksitus, enfekte grupta %62,7 oranında izlenmiş olup , kolonize gruba ve kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızda yoğun bakımda kalış süresi, kolonize grupta ortalama 40,2 gün, enfekte grupta 63,7 gün, kontrol grubunda 16,6 gün bulunmuştur. Enfekte grupta ve kolonize grupta, kontrol grubuna göre anlamlı daha uzun süre olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu sonuçlar uzun yatan hastalarda kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesi ile ilişkili olarak da yorumlanabilir ancak literatürde kandideminin yetişkin hastalarda ortalama 10,1 gün ek hastane gününe neden olduğu bildirilmektedir (36). Buna göre çalışmamızdaki sonuçlarla da uyumlu olarak, kandida ile kolonizasyon ve enfeksiyon, hem hastanede yatış süresini hem de yoğun bakımda yatış süresini arttırmaktadır.

Çalışmamızda, hastaların yoğun bakıma yatışta alınan median CRP değeri (mg/L), kolonize grupta 94,40, enfekte grupta 121, kontrol grubunda 80,50 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Kolonize ve enfekte hastaların üreme günündeki median CRP değerleri sırasıyla 92,70 ve 138,50 bulunmuştur. Enfekte grubun değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Enfekte gruptaki hastalarda sepsis/septik şok ve daha ciddi enfeksiyon tabloları bulunduğu için CRP değerleri bu kadar farklı çıkmış olabilir.

Üreme olan kolonize ve enfekte gruptaki hastaların sadece 62'sindeki üreyen suşlara antifungal duyarlılık çalışılmıştır. Suşlardan 2'si flukonazole dirençli, 6'sı orta duyarlı bulunmuş, diğer suşların tamamı duyarlı bulunmuştur. Yine duyarlılık çalışılan 62 suştan 5'i amfoterisin B'ye orta duyarlı bulunmuş kalan suşlar duyarlı bulunmuştur. Suşların tamamına duyarlılık çalışılmadığı için hastanemiz yoğun bakımlarındaki flukonazol direnci ile ilgili net bir oran belirlenememiştir.

Hastaların antifungal tedavi alıp almadıkları da değerlendirilmiştir. Kolonize gruptaki hastaların 35'inin (%46,7), enfekte gruptaki hastaların 69'unun (%92), kontrol grubundaki hastaların 8'inin (%10,7) antifungal tedavi aldığı bulunmuştur. Enfekte grupta tedavi almayan hastaların bulunmasının nedeni hastaların bir kısmının kültür üremesinin hasta eksitus olduktan sonra sonuçlanması kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Bu sonuca göre de antifungal tedavi başlayabilmek için sadece kültür sonuçlarını beklemek tedavi gecikmelerine neden olmaktadır.

Yoğun bakımda uzun süreli yatışı olan ve çeşitli risk faktörleri bulunan hastalarda, erken ve uygun antifungal tedavi başlanması mortalitenin azalmasına katkısı vardır. Bu nedenle yoğun bakım hastaları ile çalışan hekimler için risk faktörlerinin değerlendirilerek invazif kandida enfeksiyonu için yüksek riskli hastaların saptanması önemlidir. Santral venöz kateteri bulunması, sepsis/septik şok varlığı, TPN kullanımı yoğun bakım hastalarında risk faktörleri değerlendirilirken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

Kandida türleri, yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal fungal enfeksiyonların en sık etkenidir. Semptomların özgül olmayışı, kültürde üremenin geç olması, eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon varlığında tanıda zorluklar yaşanmaktadır.

Tedavide gecikme, artan mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle yüksek riskli hastaları belirlemek ve erken antifungal tedavi başlayabilmek için risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda da yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre yatan hastalarda retrospektif olarak risk faktörleri değerlendirilmiş, kolonize, enfekte ve kontrol grupları arasında risk faktörleri için karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

1. Çalışmamızda santral venöz kateter varlığı ($P<0,001$), TPN kullanımı ($P=0,018$), sepsis/septik şok varlığı ($P<0,001$) ve önceki antibiyotik kullanımı ($P<0,001$) enfekte grupta diğer iki gruba göre, kolonize grupta ise kontrol grubunda göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur.
2. Çalışmamızda, çoklu değişkenli analiz ile santral venöz kateter varlığı ($P=0,011$) ve sepsis/septik şok varlığı ($P=0,018$) kandida kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.
3. Yine çoklu değişkenli analiz ile santral venöz kateter varlığı ($P=0,037$), TPN kullanımı ($P=0,040$) ve sepsis/septik şok varlığı ($P<0,001$) kandida enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon açısından yüksek riskli hastaları belirlemek amacı ile bu risk faktörleri kullanılabilir.
4. Kandida türü ile en sık kolonizasyon trakeal aspirat ve idrarda görülmüştür. Kandida türleri ile enfeksiyon en sık kan kültüründe ve abse/yara kültürlerinde gösterilmiştir.

5. Çalışmamız sonuçlarına göre albikans dışı türler ile kolonizasyon ve enfeksiyon sıklığı yüksektir. Kolonize hastalarda albikans dışı türler %58,6, *C.albicans* %41,3 oranında bulunmuştur. Enfekte grupta *C.albicans* %50,7 oranında görülürken, albikans dışı türler % 49,3 oranında bulunmuştur.
6. Çalışmamızda yoğun bakımda eksitus enfekte grupta diğer iki gruba göre, kolonize grupta da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
7. Kandida ile enfeksiyon ve kolonizasyon, hastalarda hem hastanede yatış süresini hem de yoğun bakımda yatış süresini uzatmaktadır. En uzun yoğun bakım ve hastane yatış süresi enfekte grupta bulunmuştur.
8. Çalışmaya dahil edilen hastalarda flukonazol direnci, duyarlılık çalışılan 62 suştan 2'sinde bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma oluşu, çalışmaya ait verilerinin hasta kayıtları üzerinden alınmış olması başlıca kısıtlılığı oluşturmaktadır. APACHE II skoru, önceki antifungal kullanımı gibi bazı önemli verilere ulaşamamıştır.
2. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmı dış merkezden geldiği için oradaki kolonizasyon bilgileri, aldıkları tedaviler gibi bilgiler elde edilememiştir.
3. Kolonize ve enfekte gruptaki hastalarda üreyen suşlardan kan kültürleri de dahil birçoğuna duyarlılık çalışılmamıştır. Bu nedenle hastanemizdeki duyarlılık ve direnç oranları net belirlenememiştir.

ÖZET

Non-Nötropenik Yoğun Bakım Hastalarında Kandida Kolonizasyonu Ve Enfeksiyonu Açısından Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) izlenen hastalarda çeşitli risk faktörlerinin varlığında kandida türleri ile kolonizasyon ve/veya invazif enfeksiyon gelişmektedir. Kan kültürü dışında trakeal aspirat, idrar gibi klinik örneklerdeki üremeler çoğu zaman kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir. Semptomların özgül olmayışı, kan kültürlerinde geç üreme olması, eş zamanlı bakteriyel enfeksiyonların bulunabilmesi nedenleri ile kandida enfeksiyonlarının tanısı zor olabilmektedir. Tanıdaki bu güçlükler tedavide gecikmelere neden olmakta ve bu gecikme de artmış mortalite ile ilişkili bulunmaktadır. Erken tanı ve antifungal tedavide risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; hastalar kandida ile kolonize, enfekte ve kontrol grubu olmak üzere sınıflandırılmış ve invazif kandida enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri değerlendirilmiştir.

Haziran 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji-Reanimasyon ve İç Hastalıkları YBÜ'ne yatışı olan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Kırksekiz saatten uzun süre takip edilmiş, nötropenik olmayan, 18 yaş üstü toplam 225 hasta çalışmaya alınmıştır. Bilgi işlem sistemi, epikriz ve klinik izlem notları incelenerek hastalara ait şu demografik bilgiler ve risk faktörleri kayıt edilmiştir: yaş, yatış nedeni, yatış süresi, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter varlığı, KOAH, kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, steroid kullanımı, malignite, transplantasyon, antibiyotik kullanımı öyküsü, laboratuvar sonuçları, sonuç.

İstatistiksel inceleme sonucunda tek değişkenli analizlerde; santral venöz kateter varlığı ($P<0,001$), TPN kullanımı ($P=0,018$), sepsis/septik şok varlığı ($P<0,001$) ve antibiyotik kullanım öyküsü ($P<0,001$) enfekte grupta diğer iki gruba

göre, kolonize grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise; sadece santral venöz kateter ($P=0,011$) ve sepsis/septik şok varlığı ($P=0,018$) kandida ile kolonizasyon açısından; santral venöz kateter ($P=0,037$) ve sepsis/septik şok varlığı ($P<0,001$) ile TPN kullanımı ($P=0,040$) ise kandida enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Kandida türü ile en sık kolonizasyon trakeal aspirat ve idrarda görülmüştür. Kandida türleri ile enfeksiyon en sık kan ve abse/yara kültürlerinde gösterilmiştir.

Albicans dışı türler ile kolonizasyon ve enfeksiyon sıklığının yüksek olduğu görülmüştür. Kolonize hastalarda albicans dışı türler %58,6, *C.albicans* %41,3 oranında bulunmuştur. Enfekte grupta *C.albicans* %50,7 oranında görülürken, albicans dışı türler % 49,3 oranında bulunmuştur.

Yoğun bakımda uzun süre yatışı olan ve çeşitli risk faktörleri bulunan hastalarda, erken ve uygun antifungal tedavi başlanması mortalitenin azalmasına katkısı vardır. Bu nedenle yoğun bakım hastaları ile çalışan hekimler için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve invazif kandida enfeksiyonu için yüksek riskli hastaların bulunması önemlidir. Santral venöz kateteri bulunması, sepsis/septik şok varlığı, TPN kullanımı yoğun bakım hastalarında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: yoğun bakım ünitesi, kandida enfeksiyonu, kolonizasyon, risk faktörleri, antifungal tedavi

ABSTRACT

Evaluation of Risk Factors for Candida Colonization and Infection in Non-neutropenic Critically Ill Patients

In patients who are followed in intensive care unit (ICU), colonization and/or invasive infections with *Candida* species occur in the presence of various risk factors. Except blood cultures, candidal growth in tracheal aspirate and urine samples are often considered as colonisation. Diagnosis can be difficult because of symptoms are non-specific, late growth in blood cultures and presence of concomitant bacterial infections. Difficulties in diagnosis cause delays in antifungal therapy and these delays are directly related with increased mortality. Knowing and considering risk factors on critically ill patients are important for early diagnosis and antifungal therapy.

In this study, patients were classified as colonized, infected and control group and risk factors for invasive candida infections were evaluated in these groups.

Patients, who were followed in anesthesiology-reanimation and medical ICU's of Ankara University Ibn-i Sina Hospital between June 2013 and June 2015, were retrospectively screened. A total of 225 patients, who stayed more than 48 hours in ICU, who are non-neutropenic and on the age above 18, were included. From hospital information system, discharge notes and clinical follow-up notes, these demographic information and risk factors were recorded: age, diagnosis on ICU admission, length of stay, mechanical ventilation, central venous catheter, COPD, chronic liver disease, heart failure, renal insufficiency, diabetes mellitus, use of steroids, malignancy, transplantation, previous antibiotic use, laboratory results, outcome.

As a result of statistical analysis, in infected group, presence of central venous catheter, TPN use, sepsis/septic shock and previous antibiotic use were found significantly higher than other two groups in univariate analysis. In multivariate analysis presence of central venous catheter and sepsis/septic shock were found

independent risk factors for candida colonisation; presence of central venous catheter, TPN use and sepsis/septic shock were found independent risk factors for candida infection. Tracheal aspirate and urine samples were found most frequent colonization sites. Infection with candida species occurred mostly in blood and abscess/wound cultures. Frequency of colonisation and infection with non-albicans candida species was increased according to our study results. In colonised patients rate of non-albicans species were found %58,6, *C.albicans* was found %41,3. In infected patients, rate of *C.albicans* was found %50,7, rate of non-albicans species was found %49,3.

In patients, who have longer hospitalization and various risk factors, early and appropriate antifungal therapy decreases mortality. Therefore, for doctors, who works with critically ill patients, considering risk factors and identifying high risk patients for invasive candida infections are important. Presence of central venous catheter, sepsis/septic shock and TPN use should be considered in critically ill patients.

Keywords: intensive care unit, candida infection, colonization, risk factors, antifungal therapy

KAYNAKLAR

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004, 39:309-317.
2. Edwards JE. Candida Species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.(eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., vol.2, pp. 2879-2894. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
3. Leon C.et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonisation. Crit Care Med.2006;34(3):730-737
4. Gamacho-Montero J, Diaz-Martin A, Cavuela-Dominguez A. Management of invasive candida infections in non neutropenic critically ill patients from prophylaxis to early therapy. Int J Antimicrob Agents. 2008 Nov;32 Suppl 2:S137-141
5. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study Leroy et al. Annals of Intensive Care 2011,1:50 <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/50> (Eriřim Tarihi: 07/08/2015)
6. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3:685-702
7. Martin GS.et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554
8. Sezer BE,Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen İnfeksiyonlar.Ulusoy S,Arman D,Uzun Ö(editörler). Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar 2.Baskı.Bilimsel Tıp Yayınevi,2012:161-177
9. Tümbay E.Candida türleri. Mutlu G, İmir Ti Cengiz AT, Ustaçelebi ř, Tümbay E, Mete Ö.(editörler).Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneř Kitabevi,1999:1081-1086.
10. Akalın H. Fungal İnfeksiyonlar. Yalçın AN,Erbay RH.(editörler).Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyonlar Nobel Tıp Kitapevleri,2009:147-153
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ,Sobel JD, Infectious Diseases Society of America (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.2009;48:503-535

12. Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* (2014) 40:808-819
13. Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, Zimmerli S, Calandra T, Bille J, Eggiman P, Marchetti O. Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*.2013;188:1100-1109
14. Leon C, Ruis-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, Martin-Mazuelos E, Blanco A, Jerez V, Ballus J, Alvarez-Rocha L, Utande Vazquez A, Farinas O. Value of β -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med* 2012;38:1315-1325
15. DelBono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, Mularoni A, Bassetti M, Viscoli C. Clinical performance of the (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immuno*.2011;18:2113-2117
16. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6)R222.
17. Martinez M, Munoz P, Guinea J, Martos C, Valerio M, Alonso R, Escribano P, Bouza E. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody (CAGTA) in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol* (April 2014) 52(3):270-275.
18. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, Patterson CC, Thompson G, Webb CH, Hay RJ. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in non-neutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008;46:890-896
19. Sezer BE, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen enfeksiyonlar. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(3):121-128
20. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014;10 95-105
21. Olechea P, Palomar M, Leon C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. The EPCAN Study Group. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:323-330

22. Khan ZU, Chandy R, Metwali KE. *Candida albicans* strain carriage in patients and nursing staff of an intensive care unit: a study of morphotypes and resistotypes. *Mycoses* 2003;46:479–486
23. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959–1967
24. Lau AF, Kabir M, Chen S, Playford EG, Marriott DJ, Jones M, Lipman J, McBryde E, Gottlieb T, Cheung W, Seppelt I, Iredell J, Sorrell TC. *Candida* Colonization as a Risk Marker for Invasive Candidiasis in Mixed Medical-Surgical Intensive Care Units: Development and Evaluation of a Simple, Standard Protocol. *J Clin Microbiol* (April 2015)vol.53 no:4:1324-1330
25. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *J Hosp Infect.* 2015 Apr;89(4):302-308
26. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *J Antimicrob Chemoter* . 2006 Apr;57(4):628-638
27. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072
28. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3(12):772-785
29. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37:1624-1633
30. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auchkenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infection in critically ill surgical patients. *Ann. Surg* 1994; 220: 751-758
31. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004 Dec;32(12):2443–2449
32. Cruciani M, Serpelloni G. Management of candida infections in the adult intensive care unit. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb;9(2):175-191
33. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 ; 34 (6): 1589 -1596
34. Tragiannidis A, Tsoulas C, Kerl K, Groll AH. Invasive candidiasis: update on current pharmacotherapy options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Aug;14(11):1515-1528)

35. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N, Narendra D, Vadde R, Pokharel S, Schmidt FM, Enriquez D, Quist J. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization- A retrospective study. BJMP 2013;6(2):a618
36. 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 Nov 1;41(9):1232-1239
37. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon MA, Leon C;EPCAN Study Group. Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. Mycoses. 2007 Jul;50(4):302-310.
38. Guillaumet CV, Vazquez R, Micek ST, Ursu O, Kollef M. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. J Crit Care. 2015 Aug;30(4):715-720.
39. Basetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care. 2010;14(6):244.
40. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto M, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP; National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycoses Survey. Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):177-186.
41. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, Garcia F, Marrugat J, Soria G, Diaz RM, Torres-Rodriguez JM. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. J Infect. 2004 Feb;48(2):181-192.
42. Ergin F, Tülek N, Yetkin MA, Bulut C, Oral B, Tuncer Ertem G. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda *Candida* Kolonizasyonunun Değerlendirilmesi ve Kolonizasyon İndeksinin Kullanılması. Mikrobiyol Bul 2013;47(2):305-317.
43. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Gedikoğlu S. Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia. Mycoses. 2012 May;55(3):269-275.
44. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011;45(3) :489-503.
45. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andreumont A; French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect. 2002 Jul;8(7):405-412.

46. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1172-1177.
47. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1110-1122.