

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN
HASTALARDA FUNGAL ÜREMELERİN VE
İNFEKSİYONLARIN İNSİDANSI, MİKROBİYOLOJİK PROFİLİ
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Mehmet Kürşat BİLGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN
HASTALARDA FUNGAL ÜREMELERİN VE
İNFEKSİYONLARIN İNSİDANSI, MİKROBİYOLOJİK PROFİLİ
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Mehmet Kürşat BİLGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ**

**ANKARA
2019**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Mehmet Kürşat Bilgin	Sınav tarihi: 15/ 04/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. N. Defne Altıntaş	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Hastalarda Fungal Üremelerin ve Enfeksiyonların İnsidansı, Mikrobiyolojik Profili ve Klinik Özellikleri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Fügen YÖRÜK
Jüri Başkanı
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
 Anabilim Dalı

Prof. Dr. N. Defne ALTINTAŞ
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
 Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömrüm UZUN
Jüri Üyesi
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
 Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her açıdan destek ve ilgisini esirgemeyen değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK’a,

Bu tezin seçiminde ve yürütülmesinde beni yalnız bırakmayan, desteğini asla esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ’a,

Çalışmanın yürütülmesi sırasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ebru EVREN ve Prof.Dr.Fügen YÖRÜK hocalarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan varlıklarıyla her zaman gurur duyduğum sevgili annem Seyhan BİLGİN, babam Şükrü BİLGİN ve birlikte olmaktan sonsuz mutluluk duyduğum yardım ve anlayışı ile daima yanımda hissettiğim değerli eşim Bilge BİLGİN ve hayat enerjimiz biricik kedimize en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yoğun Bakımda İnfeksiyonlar	3
2.2. Yoğun Bakımda Fungal İnfeksiyonlar	4
2.2.1. Candida spp.	5
2.2.1.1. Genel Özellikler	5
2.2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2.1.3. Patogenez	7
2.2.1.4. Klinik	7
2.2.1.5. Risk Faktörleri.....	8
2.2.1.6. Risk Skoru Hesaplama	9
2.2.1.6.1. Kandida Kolonizasyon İndeksi (KKİ).....	10
2.2.1.6.2. Kandida Skor	10
2.2.1.6.3. Ostrosky Klinik Tahmin Kuralı.....	11
2.2.1.7. Tanı Yöntemleri.....	11
2.2.1.7.1. (1,3)-β-D-glukan.....	11
2.2.1.7.2. Mannan	11
2.2.1.7.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	12
2.2.1.7.4. Kültür.....	12
2.2.1.8. Tedavi.....	13
2.2.2. Aspergillus	15
2.2.2.1. Genel Özellikler	15
2.2.2.2. Epidemiyoloji.....	15
2.2.2.3. Patogenez	16
2.2.2.4. Klinik	17

2.2.2.5. Risk Faktörleri.....	18
2.2.2.6. Tanı Yöntemleri	18
2.2.2.7. Tedavi.....	20
2.2.3. Diğer Fungal İnfeksiyonlar	21
2.2.3.1. Cryptococcus	21
2.2.3.2. Zygomycetes.....	22
2.2.3.3. Pneumocystis.....	22
2.2.3.4. Fusarium	23
2.2.3.5. Trichosporon.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hastalar ve Yöntem	25
3.2. Veri Toplama.....	26
3.3. İstatiksel Değerlendirme.....	27
4. BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
ÖZET.....	52
ABSTRACT	54
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ADT	: Antifungal Duyarlılık Testi
AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
EORTC/MSG	: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu/mantar çalışma grubu (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group)
EPICII	: European Prevalence of Infection in Intensive Care
GİS	: Gastrointestinal sistem
GM	: Galaktomannan
GÜS	: Genitoüriner sistem
IDSA	: Infectious Diseases Society of America
İA	: İnvaziv Aspergillozis
İPA	: İnvaziv pulmoner Aspergillozis
KHN	: Kök hücre nakli
MRSA	: Metisilin dirençli S.Aureus
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RRT	: Renal replasman terapisi
Saps	: Secreted aspartic proteinas
SOT	: Solid organ transplantasyonu
SSS	: Santral sinir sistemi
SVK	: Santral Venöz Kateter
TPN	: Total parenteral nutrisyon
USG	: Ultrasonografi
VRE	: Vankomisin dirençli Enterokok
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Yaygın YBÜ nozokomiyal patojenleri (EPIC II çalışması).....	4
Tablo 2.2. Non- <i>albicans</i> <i>Candida</i> suşlarının üremesini etkileyen temel özellikler ve faktörler	6
Tablo 2.3. Kandidiyazis gelişimi açısından risk faktörleri.....	9
Tablo 4.1. Fungal üremesi olan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Üreyen fungal etkenler	30
Tablo 4.3. <i>Candida spp.</i> üremelerinin yıllara göre dağılımı	31
Tablo 4.4. <i>Candida</i> türlerinin ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı	33
Tablo 4.5. Kandidemisi olanlarda üreyen etkenler, ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı	34
Tablo 4.6. Kandidemilerde geriye dönük risk faktörleri ile ilişkili özellikler.....	36
Tablo 4.7. Kandidemisi olan hastaların kullandıkları antifungal ajan ve kullanım süresi	37
Tablo 4.8. Kandidemili hastalardan örnek alınma sırasında uygun antifungal eklenenlerle rapor çıktıktan sonra uygun antifungal eklenenler arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı	38
Tablo 4.9. Kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	39
Tablo 4.10. Kandidemi gelişme durumunu öngörmeye bazı olası prediktörlerin bağımsız etkisi	40
Tablo 4.11. Kandidemisi olan hastaların üreme öncesi kullandıkları antibiyotik ajan ve kullanım süresi	40
Tablo 4.12. Kandidemi, kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan ve kolonize olan hastalarla fungal üremesi olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	42
Tablo 4.13. Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan hastaların kullandıkları antifungal ajan ve kullanım süresi	42

Tablo 4.14. Kandidürisi olan hastalarda antifungal kullanan ve kullanmayanların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.15. Antifungal tedavi alan <i>C.albicans</i> ve non- <i>albicans Candida</i> üremeleri olan hastaların kullandığı antifungal ajanların dağılımı.....	44
Tablo 4.16. <i>Aspergillus spp.</i> üremesi olan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri	44



RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. İnvaziv kandidiyazis formları.....	8
--	---



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım hastalarında infeksiyonlar sık olarak görülmekle beraber; tüm mikrobiyolojik infeksiyonların yaklaşık %20 kadarını fungal infeksiyonlar oluşturmaktadır (1). Yoğun bakımlarda fungal infeksiyonların nedeni olarak en sık *Candida* türleri izole edilmektedir (1-3). *Aspergillus spp.*, *Zigomiçes* ailesinden Mukormikoz etkeni *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus spp.* ve *S. inflatum*, *Trichosporon spp.* de infeksiyonlara yol açabilmektedir (2).

Nozokomiyal kandida infeksiyonlarında ilk sırayı *C.albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* gibi non-*albicans Candida* türleriyle karşılaşma oranı son yapılan çalışmalarda hızla artmaktadır (1, 2, 4, 5). İnvaziv Aspergillozis ise yoğun bakım hastalarında yaklaşık %7 oranında saptanmaktadır (3).

Kandida infeksiyonu gelişmesine yardımcı birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri uzamış yoğun bakım süresi, glukokortikoid ya da immunsupresif ilaç kullanımı, diabetes mellitus (DM), renal replasman terapisi (RRT), ileri yaş, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) uygulaması ve santral venöz kateter (SVK) varlığıdır (2, 4-6). *Aspergillus* türleri ise immun yetmezlikli kişilerde hayatı tehdit eden invaziv hastalıklara neden olurken, immun sistemi normal kişilerde akciğer ve sinüslerde lokalize infeksiyondan allerjik reaksiyonlara uzanan geniş spektruma sahip hastalıklar ile ilişkilidir (5).

Kandida türleri insanlarda deri ve gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS) ve solunum sistemi mukozalarının normal florasında yer alır. Kolonizasyon en sık özafagusta görülmekle beraber %3-25 arasında invaziv hastalığa dönüşebilir (1). Kolonizasyon ve infeksiyon ayrımı yapmak için doku biyopsisi gereklidir. Ancak işlemin invaziv olması nedeni ile infeksiyon varlığını tahmin için Kandida skorunun da kullanılabileceği önerilmektedir (2, 4-6).

İnvaziv aspergilloz (IA), esas olarak hematolojik maligniteli hastalar arasında, özellikle de uzun süreli devam eden nötropeni boyunca görülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda IA, YBÜ'ye yatışı olan nötropenik olmayan hastalarda da immünyetmezlik tablosu olmadan ortaya çıkabilen bir hastalık olarak görülmektedir (7).

İntakt immün sistemde nadiren hastalık yapan diğer etken ise mukormikoz etkenleridir. Rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointesinal, dissemine ve yaygın olmayan hastalık olarak 6 klinik tutulum vardır. Sporadik mukormikoz diyabetik ya da renal orjinli uzamış asidoz ve nötropeni ile ilişkilidir (5).

Antifungal tedavide poliyenler (amfoterisin B deoksilat, lipozomal amfoterisin B), triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin) ve flusitozin kullanılır (2, 4-6, 8).

Bu çalışma İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde fungal üremelerin;

- 1- Sıklığının, etkenlerin türlerinin ve özelliklerinin saptanması,
- 2- Kandidemi ve kandidürik hastalardaki etkenleri, risk faktörleri, antifungal duyarlılık testi (ADT) sonuçları ve kullanılan antifungal ajanların değerlendirilmesi,
- 3- Literatürde kullanılması önerilen Kandida risk skorlama sistemlerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda İnfeksiyonlar

Birçok hastanede YBÜ toplam yatakların %10'un altında yatak sayısına sahip olmasına rağmen, bütün nozokomiyal infeksiyonların %20'den fazlasına ev sahipliği yapar (9). YBÜ ilişkili infeksiyonlar mortalite ve morbiditede önemli rol oynamaktadır ve kardiyak olmayan YBÜ hastalarında ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumludur (10).

Modern tıbbın ilerlemesine rağmen YBÜ'lerde sepsis sıklığı giderek artmaktadır. Yoğun bakım hastalarının diğer hastane popülasyonuna göre daha fazla komorbid hastalıkları olması, uzun süreli hastane yatışları, çoklu ilaç dirençleri, kateter-ventilasyon ihtiyaçları ve hastane personeli teması bu artışa neden olmaktadır (11).

Kateter ilişkili üriner sistem infeksiyonları %40 oran ile YBÜ'de en sık rastlanan infeksiyon nedeni iken, ventilatör ilişkili pnömoni ve kateter ilişkili kan üremeleri diğer sık nedenler arasındadır (12).

EPIC II çalışması, 75 ülkeden 1265 YBÜ'de nozokomiyal infeksiyonları saptamaya yönelik bir çalışmadır. İzole edilen ajanlar bölgesel ve hastaneler arası değişkenlik göstermekle beraber, sıklıkla izole edilen türler arasında *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Candida spp.*, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri bulunmaktadır (13).

Tablo 2.1. Yaygın YBÜ nozokomiyal patojenleri (EPIC II çalışması) (13).

<i>S.aureus</i>	%20	MRSA %10 (Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>)
<i>P. aeruginosa</i>	%20	
<i>Candida spp.</i>	%17	
<i>E.coli</i>	%16	
<i>Klebsiella spp.</i>	%13	
<i>Enterococcus</i>	%11	VRE %4 (Vankomisin dirençli Enterokok)
<i>S.epidermidis</i>	%10	
<i>Acinetobacter</i>	%9	
<i>Enterobacter</i>	%7	

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ’nde nozokomiyal fungal infeksiyon oranı binde 2’den binde 3.8’e yükselmiştir (14).

2017 yılında yapılan bir çalışmada YBÜ’de en sık rastlanan bakteriler *P.aeruginosa* (%13,9), *Klebsiella spp.*(%11) ve *E. coli* (%6,4) olarak tespit edilirken en sık izole edildikleri yerler ise; solunum sistemi (%37), GÜS (%21,4) ve kan (%9,5) olarak tespit edilmiştir (15).

YBÜ’de yaygın olan çeşitli infeksiyonlar içerisinde invaziv fungal infeksiyonun her zaman sıklığının az olduğu düşünülmüştür, ancak son yıllarda immun sistemi baskılanmış hasta nüfusunda ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artış ile beraber fungal hastalıkların akla gelmesi ve tanı koyulabilmesi ile insidansda artış gösterilmiştir (16).

2.2. Yoğun Bakımda Fungal İnfeksiyonlar

Tıbbi bilimlerdeki gelişmeler doğrultusunda sağ kalım oranları artarken aynı zamanda fungal etkenler tarafından meydana gelen fırsatçı infeksiyon oranları da artmaktadır. Kompleks dahili ve cerrahi problemler, doğal bariyerlerin bozulması, invaziv prosedürler, uzun süreli antibiyotik kullanımı, immun sistemi etkileyen durumlar YBÜ’lerde fungal infeksiyonların artmasında belli başlı nedenlerdir (11).

EPIC II çalışmasında izole edilen patojenlerden %19'u fungal patojen olup, fungal patojenlerden *Candida spp.* en sık olmak üzere *Aspergillus spp.* üremeleri onu takip etmektedir (13).

Fungal infeksiyonlar yüksek mortalite ve hastanede uzun süre kalım ile ilişkili olup sıklıkları gün geçtikçe artmaktadır (5). Fungal infeksiyonların gecikmiş tanısı sık görülen bir durumdur, birçok çalışma uygun antifungal tedavinin geç başlanması ile mortalite arasında kuvvetli ilişki saptamıştır (17). YBÜ'lerde ve cerrahi hastalarda profilaktik verilen antifungal tedavinin mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (18-20).

2.2.1. *Candida spp.*

2.2.1.1. Genel Özellikler

Candida spp. 4-6 µm boyutunda, tomurcuklanan, yuvarlak ya da oval maya hücreleridir. İnfeksiyon gibi bazı durumlarda hif yapısı kazanabilirler. *Candida* duvarı kitin ve karbonhidrat içerir. *Candida spp.* karbonhidrat sindirimi, fermantasyon, hif üretebilme yeteneği, germ tüp ve klamidokonidya oluşturabilme yeteneğine göre ayrılır. Yüzelliden fazla *Candida spp.* saptanırken bunlardan yaklaşık 10 tanesi insanda infeksiyona neden olur.

Birçok *Candida* türü Sabouraud dekstroza agar ve kanlı agarda üreyebilirler.

C.albicans'ı diğer *Candida spp.*'den ayıran en önemli özellik germ tüp pozitif olmasıdır. Bir diğer özelliği ise hif formunun kalın duvarlı klamidokonidya oluşturabilme yeteneğidir (21).

2.2.1.2. Epidemiyoloji

İnvaziv fungal infeksiyonlar YBÜ'lerde mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi iken, %70-90'ından *Candida* türleri sorumludur (2).

ABD ve Avrupa’da *Candida* suşları %2-11 arasında hastane ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olurken YBÜ’lerde bu oran %8,3 tespit edilmiştir. Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları arasında ABD’de 4. Avrupa’da 5.sırada yer almaktadır (1). İnvaziv kandidiyazis %40-60 mortal seyretmektedir (2).

En sık rastlanan *Candida* türü *C.albicans* iken bunu *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.krusei* izlemektedir, daha az olarak da *C.dubliniensis*, *C.guilliermondii*, *C.kefyr* ve *C.lusitaniae* görülebilir (6).

C.albicans %65-70 ile geçmiş yıllarda ilk sırada yer almaktaydı fakat azollerin yaygın kullanımı ile beraber son 10 yıldır yapılan çalışmalarda non-*albicans* *Candidalar*ın neden olduğu infeksiyonların sıklığı artarak %50’lere ulaşmıştır (6, 22).

Tablo 2.2. Non-*albicans* *Candida* suşlarının üremesini etkileyen temel özellikler ve faktörler

<i>C. glabrata</i>	• İleri yaş • Malignite • Coğrafi varyasyon (ABD ve Kuzey Avrupa) • Spesifik antibiyotiklerin kullanımı ile ilişkili (piperasilin/tazobaktam, vankomisin) • TPN ile beslenen ve SVK olan hastalarda yaygın • Solid organ transplantasyonu (SOT) • Flukonazol maruziyeti
<i>C. parapsilosis</i>	• SVK biyofilm oluşumu • İmplant edilmiş cihazlar • TPN • Ekinokandinlere direnç • Çocuklarda izole edilen ikinci en yaygın suş
<i>C. tropicalis</i>	• Hematolojik maligniteler • Nötropeni
<i>C. krusei</i>	• Piperasilin/tazobaktam, vankomisin kullanımı • Flukonazole doğal direnç • Hematolojik maligniteler • Nötropeni • Yakın zamanda gastrointestinal cerrahi • Flukonazol maruziyeti
<i>C. guilliermondii</i>	• Ekinokandinlere daha az duyarlı • Flukonazollere daha az duyarlı • İntravasküler kataterler

2.2.1.3. Patogenez

C.albicans birçok morfolojik formda olabilir, en sık blastokonidia'nın oluşumu ile tomurcuklanan bir maya olarak karşımıza çıkar. Isı, ph ve bazı maddeler ile hif formunu alabilir. Genellikle mukozal yüzeylerde bulunan *C.albicans* organizmada ya da konakta değişikliler (doğal bariyerlerin bozulması, invaziv prosedürler, uzun süreli antibiyotik kullanımı, immun sistemi etkileyen durumlar) olduğu zaman infeksiyon tablosuna yol açar. Maya formdan hifli forma geçmesi patojenitesi ile mutlak ilişkilidir.

Histolojik preparatlarda yüzeyel ya da derin dokulara invaze olduysa hifal yapılar görülür. Bu hifler epitelyal hücrelere sıkı bağlanma yeteneğine sahiptirler. Bu bağlanmada rolü olan önemli mediatörlerden bir tanesi hyphal wall proteindir. Fibronektin, kollajen ve laminin gibi integrinler aracılığı ile de ekstrasellüler matrikse bağlanma özelliği gösterebilirler. Hifler aynı zamanda proteinaz ve fosfolipaz salgılayarak da epitelyal hücreleri hasara uğratarak invazyonu kolaylaştırırlar. Bir diğer hifal enzim olan secreted aspartic proteinase (Saps) keratin ve kollajeni parçalayarak derin doku invazyonuna neden olur. Plastik yüzeylerde biofilm oluşturarak da etkisini gösterebilir (21).

2.2.1.4. Klinik

Kandida türleri insanlarda deri, GİS, GÜS ve solunum sistemi mukozalarının normal florasında yer alır (2, 4). Kolonizasyon en sık özafagusta görülmekle beraber %3-25 arasında invaziv hastalığa dönüşebilir (4).

Hematojen Kandida infeksiyonları endokardit, endoftalmit, kateter ilişkili infeksiyonlar, septik tromboflebit, artrit, osteomyelit, spondilodiskit, menenjit, piyelonefrit, pulmoner infeksiyon ve hepatosplenik kandidiyazise (kronik dissemine kandidiyazis) neden olabilir (4, 5).

İnvaziv kandidiyazis klinik olarak 3 farklı durumu tanımlayabilir.

1- Derin yerleşimli kandidiyazis olmadan kandidemi

2- Kandidemi olmadan derin yerleşimli kandidiyazis

3- Kandidemi ile ilişkili derin yerleşimli kandidiyazis (4).



2.2.1.5. Risk Faktörleri

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu için birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri yüksek APACHE II skoru, DM, renal yetmezlik, cerrahi operasyon (özellikle abdominal cerrahi), uzun süreli geniş antibiyotik kullanımı, TPN, diyaliz, mekanik ventilasyon, SVK ve immunsupresif tedavidir (1, 2, 6).

Tablo 2.3. Kandidiyazis gelişimi açısından risk faktörleri

Hematolojik ve solid organ maligniteleri
Nötropeni
Böbrek yetmezliği
Ciddi akut pankreatit
Organ transplantasyonu
Uzun süreli YBÜ yatışları
Yüksek APACHE II skoru
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Antifungal ajan kullanımı
SVK varlığı
Mekanik ventilasyon
TPN
İmmüsupresif ajan kullanımı
Diğer <i>Candida</i> suşları ile kolonizasyon
Cerrahi işlemler

2.2.1.6. Risk Skoru Hesaplama

Erken tanı, invaziv kandidiyazis tedavisi için mutlak öneme sahiptir. Kültürlerin geç çıkması yüzünden tanı ve tedavide sıkıntılar yaşanmaktadır (6). Klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik birçok parametre yüksek riskli hastalarda invaziv fungal infeksiyon gelişimi riski açısından yardımcı olmaktadır (2). Derinin aşırı kolonizasyonu, gastrointestinal ya da ürogenital sistemlerin mukoz membranları, kolonizasyonun şiddeti göz önüne alınarak invaziv kandida infeksiyonu geliştirme açısından haberci olabilir (23). %5-30 arası *Candida* kolonizasyonu ileride invaziv kandidiyazis geliştirme riskine sahiptir (24). Kolonizasyon, invaziv *Candida* infeksiyonunu öngörmede önemli bir faktör iken kolonizasyon/infeksiyon ayrımı yapılması ve antifungal tedavinin erken başlaması için kandida kolonizasyon indeksi, Kandida skor ve Ostrosky Klinik Tahmin Kuralı gibi skorlamalar geliştirilmiştir (25).

2.2.1.6.1. Kandida Kolonizasyon İndeksi (KKİ)

Kolonizasyon, aynı ya da farklı bölgelerden birbirini izleyen 2 ya da daha fazla gün boyunca tekrarlanan, sürveyans kültürlerinde üç ya da daha fazla *Candida* üremesi saptanması olarak belirlenmiştir. Kolonizasyon indeksi invaziv kandidiyazis için risk faktörüdür. Kan kültürü dışında kültür pozitif bölge sayısının kültür yapılan bölge sayısına oranı ile hesaplanır. Semikantitatif kültürlerde kandida kolonizasyonunun derecesi ve yoğunluğu hesaba katılarak da düzeltilmiş kandida kolonizasyon indeksi (DKKİ) tarif edilmiştir.

$KKİ \geq 0.5$, $DKKİ \geq 0.4$ eşik değerleri invaziv kandidiyazis ile ilişkilidir.

İnfekte (n=11) ve kolonize (n=17) olarak ayrılan iki grupta yapılan 28 hastalık bir çalışmada KKİ infekte hastalarda 0.7, kolonize grupta ise 0.47 olarak saptanmış. DKKİ ise kolonize grupta 0.16 iken enfekte grupta 0.56 tespit edilmiş (26) .

2.2.1.6.2. Kandida Skor

León ve arkadaşları 1699 hastayı içeren bir çalışmada; cerrahi girişim öyküsü, çoklu kolonizasyon, TPN ve ciddi sepsis parametrelerini invaziv kandida infeksiyonu riski gelişimi açısından puanlamış, 2.5 ve üzeri puanın invaziv kandidiyazis için %81 duyarlılığı %74 özgüllüğü olduğunu göstermiştir (27). 136 hastayı içeren diğer bir çalışmada ise eşik değer 3 kabul edildiğinde negatif prediktif değer %89 bulunmuştur (28).

Kandidemi açısından en önemli risk faktörü kandida kolonizasyonudur. Dökümente kültür sonuçları elde edilinceye kadar geçen sürede başlanmayan antifungal tedavi hastanın durumunu daha da kötüleştirmektedir.

İnvaziv kandida infeksiyonu riski açısından KKİ, Kandida skoru ve Ostrosky klinik tahmin kuralı önemli bir yere sahiptir.

2.2.1.6.3. Ostrosky Klinik Tahmin Kuralı

Ostrosky-Zeichner ve arkadaşlarının 649 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; mekanik ventilasyonla takip edilen SVK'sı olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda ek olarak TPN, diyaliz, pankreatit, cerrahi işlem, glukokortikoid ya da immunsupresif tedavi kullanımından bir tanesinin olması durumunda %66 duyarlılık %87 özgüllük tespit edilmiş olup, negatif prediktif değer %99 saptanmıştır (29).

2.2.1.7. Tanı Yöntemleri

2.2.1.7.1. (1,3)- β -D-glukan

Mantar hücresi duvar bileşeni olan (1,3)- β -D-glukan son zamanlarda tanı amaçlı kullanılan yöntemlerden biridir. Panfungal bir belirteç olan (1,3)- β -D-glukan'ın yapılan bir meta-analizde; invaziv kandidiyazis tanısında duyarlılığı %75 özgüllüğü %80 olarak belirtilmiştir (30). Pozitif sonuçlar invaziv kandidiyazis için spesifik değilken olası bir invaziv fungal infeksiyon için şüphe uyandırmaktadır (4).

Gram pozitif ve gram negatif bakteriyemiler, amoksisilin-klavulonat, albumin ya da intravenöz immunglobulin kullanımı, diyaliz, fungal kolonizasyon, glukan içeren sargı bezleri ve cerrahi materyaller, mukozit ya da diğer GİS hasarlarında yanlış pozitiflik görülebilir (4).

2.2.1.7.2. Mannan

Mannan germ tüp duvar mannoproteinidir. Kandida antijen ve anti kandida antikorları tayini giderek sıklığı artan tarama yöntemlerindendir. Kandan hızlı klirensi nedeni ile antijen tayini kullanımı kısıtlıdır (31). Mannan antijeni lateks

aglutinasyon ve ELISA ile tespit edilebilmektedir, iki teknik de kandidemi tanısında eşit duyarlılığa (%90-100) sahip iken ELISA'nın özgüllüğü (%30-60) daha yüksektir (32). Yüksek riskli hastalarda kanda aralıklı dolaşımından dolayı haftada 2 ya da 3 kez testin tekrarlanması önerilir (33). Mannan ve anti mannan IgG tetkiki 14 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde özgüllük/duyarlılık oranı sırasıyla %58/93 ve %59/83 olarak belirlenmiş olup, kombine mannan ve anti mannan tayininin beraber tespit edilmesi önerilmektedir (34).

Bifidobacterium, piperasilin-tazobaktam vb. beta laktam/kombinasyonlar, gıdalar (makarna, tahıllar), barsak hasarı, küfler (*Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Mucorales*, *Paecilomyces*, *Geotrichum*, *Histoplasma*) gibi durumlarda yanlış pozitiflik saptanabilir (33).

2.2.1.7.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

İnvaziv kandidiyazis tanısını kültürlerle göre daha kısa sürede koymaya yarayan fungal nükleik asid tespittir (16). PZR çalışmanın standardize edilememiş olması nedeni ile bazı kısıtlılıkları mevcuttur (4). Diğer yöntemlere göre avantajları ise spesifik tiplendirme yapabilmesi ve ilaç direnci için moleküler markerları tespit edebilmesidir. Yapılan bir çalışmada PZR kullanımının invaziv kandidiyazis için duyarlılığı %95, özgüllüğü %92 olarak tespit edilmiştir (35).

2.2.1.7.4. Kültür

İnvaziv kandidiyazis infeksiyonunun erken tanısı; uygun antifungal ajan başlanması açısından hayati öneme sahiptir, fakat erken tanı her zaman mümkün olmayabilir (4-6, 22).

İnvaziv kandidiyazis için kan ve doku kültürleri uzun zamandır altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Mikroskopik inceleme hızlı olmasına rağmen negatif sonuç enfeksiyonu ekarte ettirmez. Kan kültürlerinde pozitiflik oranı %50-70 arasında iken uzun inkübasyon süresi dezavantajdır; ayrıca derin yerleşimli kandidiyazis, aralıklı kandidemi, malignite ya da flukonazol kullanımı altında pozitif olmayabilir (2, 5, 6).

Derin doku invazyonu tanısı için doku biyopsisi gerekli görülmektedir (5).

2.2.1.8. Tedavi

Antifungal tedavi 4 ana başlık altında toplanır (2).

Profilaktik (fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalar):

İnfeksiyon semptomu ya da bulgusu olmayan yüksek riskli hastalarda invaziv fungal enfeksiyon gelişmemesi için uygulanır (5). Solid organ alıcıları ve hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda profilaktik tedavi yararı etkinliği kabul edilmişken, YBÜ'lerde heterojen popülasyon nedeni ile yüksek riskli hastalar tam olarak tespit edilemediği için profilaktik tedavi rutin olarak önerilmemektedir (36). Öte yandan Vazquez ve ark. tarafından yapılan çalışmada %5'ten fazla invaziv kandidiyazis riski olan YBÜ'lerde ve yüksek riskli hastalarda flukonazol profilaksisi önerilmekle beraber; alternatif olarak ekinokandinlerin de kullanılabileceği belirtilmektedir.(37).

4 meta-analizin değerlendirildiği bir derlemede flukonazol profilaksisi 4 çalışmada da invaziv kandidiyazis riskini azaltırken, sadece 2 tanesinin kandidemiye azalttığı belirtilmiş (38). YBÜ'lerde günlük klorheksidin ile yıkanmanın kandidemi riskini azalttığı gösterilmiştir (39).

Ampirik (yüksek riskli hastalarda fungal enfeksiyonun klinik bulguları varlığı):

İnvaziv kandidiyazis gelişimi için risk faktörü olan YBÜ'lerde takip edilen hastalar ve başka bir neden ile açıklanamayan ateşi olan, kültür dışı tanı yöntemleri ile

invaziv kandidiyazis riski olan ve/veya steril olmayan alanlarda kültür üremeleri olan hastalarda ampirik anti fungal tedavi önerilmektedir (4).Yüksek risk faktörlerine sahip ve septik şoktaki hastalara ampirik tedavi en erken sürede başlanmalıdır (4). Kandida üremesi nedeni ile septik şoktaki hastalarda yetersiz kaynak kontrolü ve 24 saat içerisinde başlanmayan antifungal ajan sonrası mortalite %100 olarak saptanmıştır (40). Ampirik tedavi kararında KKI, Kandida Skoru, beta-D-glukan, mannan-antimannan antikor ve PZR testi karar vermede yönlendiricidir.

Ekinokandinler ampirik tedavide ilk ajan olarak kullanılırken, daha önce triazol tedavisi almamış ve triazol dirençli etken üremesi olmayan hastalarda flukonazol de kullanılabilir, ekinokandin ve flukonazol intoleransı olan hastalarda lipozomal Amfoterisin B'de alternatif olarak kullanılabilir.

Preemptif (mikrobiyolojik ya da biyobelirteç ile fungal infeksiyon varlığı):

Bir klinik veya laboratuvar bulgunun, diğer hastalara göre çok daha yüksek olasılıkla invaziv fungal infeksiyonu olduğuna işaret etmesi üzerine başlanan tedavidir (41). Preemptif tedavinin hangi hastaya yararlı olacağının belirlenmesi için hala ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (42). Serumda beta-D-glukan düzeyi ölçümü ve PZR ile fungal DNA varlığı bu klinik ve laboratuvar bulguları arasındadır (43).

241 kişilik bir çalışmada intraabdominal infeksiyon nedeni ile gastrointestinal ameliyat geçiren hastalarda preemptif antifungal tedavinin etkinliğini görmek için yapılan çalışmada mikafunginin invaziv kandidiyazis açısından plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (44).

Hedefe yönelik tedavi (pozitif kültür sonucu varlığı)

İnfeksiyon etkeni olarak fungal üremenin gösterildiği durumlardır. Üreyen etkene uygun antifungal tedavi başlanır. Kandidemili bir hastanın yaklaşık maliyeti 40.000 ABD dolardır (45).

İnvaziv kandidiyazis için etkin sistemik tedavi 4 kategoriden oluşmaktadır.

1- Triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol)

2- Ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin)

3- Poliyenler (Amfoterisin B, deoksilat, lipozomal Amfoterisin B, Amfoterisin B lipid kompleks ve Amfoterisin B kolloid dispersiyon)

4- Flusitozin

2.2.2. Aspergillus

2.2.2.1. Genel Özellikler

Aspergillus spp.; dallanan septalı hiflere sahip, karakteristik olarak konidioforların üzerinde konidia yerleşimli, hızlı büyüyen küflerdir. Konidioforların yapısı ve konidilerin yerleşimine göre türlere ayrılır. *A. fumigatus complex* ve *A. flavus* en sık gözlenen türler iken bunları *A. terreus* ve *A. niger* izlemektedir (21).

2.2.2.2. Epidemiyoloji

Hastane tadilat çalışmalarında, özellikle yıkım işlerinde fungal sporlar hava yoluyla bulaşabilir. Devam eden inşaat işi faaliyetleri süresince yüksek sıcaklık, *Aspergillus* sporlarının hava kaynaklı kontaminasyonu ile ilişkili önemli bir faktördür (46).

İmmun sistemi baskılanmış hastalarda *Aspergillus* türleri hayatı tehdit eden önemli nedenler arasında hala yerini korumaktadır (8). Yoğun bakım hastalarında gelişen fungal infeksiyonlarda etken olarak *Candida* suşlarından sonra en sık fungal ajan

Aspergillus suşlarıdır (5). *A.fumigatus complex* en sık etken olarak tespit edilirken bunu *A. flavus*, *A.niger* ve *A.terreus* izlemektedir (6).

Sezer ve ark. yapmış oldukları çalışmada 1850 medikal yoğun bakım hastasında %6,7 oranında *Aspergillus spp.* tespit edilmiştir (47).

Yoğun bakım hastalarında mortalite oranı değişkenlik göstermekle beraber ABD kaynaklı bir çalışmada bu oran %17 saptanırken, *Aspergillus* türlerine bağlı pnömoni ve immun sistemi baskılanmış hastalarda bu oran %25; kök hücre nakli (KHN) olan ve karaciğer nakilli hastalarda ise sırası ile %81 ve %92'dir (48).

Uzamış nötropeni, allojenik hematopoetik kök hücre nakli, SOT, konjenital ya da kazanılmış immun yetmezlikler ve glukokortikoid kullanımı tanımlanmış risk faktörlerindendir (8).

2.2.2.3. Patogenez

Aspergillus konidiaları inhale edildiği zaman alveollere geçecek kadar küçüktürler fakat bağışıklık sistemi normal olan bireylerde hastalık oluşturmazlar. Konidia üzerindeki yüzey proteinleri fibrinojen ve laminine bağlanarak etki gösterirler. Gliotoksin salgılayarak fagositozun oksidatif öldürücü mekanizmasını engelleyerek erken progresyona neden olabilirler.

Ekstrasellüler elastaz, proteinaz ve fosfolipaz üretebilirler. Bu enzimlere karşı oluşan antikorlar İA takibinde önemli yer tutmaktadır. Bazı türler aflatoksin üretebilirken, aflatoksinin infeksiyonda rolü tam olarak belli değildir (21).

2.2.2.4. Klinik

Aspergillus türleri doğada sıklıkla bulunmaktadır. Fungal sporların inhalasyonu en sık vücuda giriş yolu iken, sinopulmoner hastalık ise en sık görülen klinik tablodur (49).

Aspergillozisin 3 major formu bulunmaktadır.

1- İnvaziv Aspergillozis (İA)

2- Aspergillozisin Kronik (ve saprofitik) Formu

3- Aspergillozisin Allerjik Formu

İA genellikle hematopoetik kök hücre nakli olmuş ya da SOT yapılmış kemoterapi ya da glukokortikoid kullanan hastalarda immün sistemin baskılanması sonucu ortaya çıkar. İnvaziv pulmoner Aspergillozis (İPA), *Aspergillus* sinüziti, dissemine Aspergilloz ve tek organ tutulumlu formları mevcuttur (8).

Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda, inhaler steroid kullanımı ile beraber kronik pulmoner Aspergillozis görülebilir (8).

Kistik fibrozis, bronşiektazi ve akciğer nakilli hastalarda Aspergilloz bronşiti yeni tariflenen bir oluşum iken, allerjik formlarını allerjik bronkopulmoner Aspergillozis ve fungal sensitizasyon sonrası şiddetli astım oluşturur (50).

Aspergillus suşları ayrıca endokardit, perikardit, myokardit, endoftalmit, keratit, osteomyelit, septik artrit ve peritonite de neden olabilirler (8).

2.2.2.5. Risk Faktörleri

Aspergillus infeksiyonlarının kliniği ve ciddiyeti hastanın immun sistemine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İA sağlıklı bireyde çok nadir görülür. Hematolojik malignitesi olan ve ciddi nötropenik hastalar İA gelişimi açısından en riskli gruptadır (51).

Ciddi ve uzun süren nötropeni, allojenik KHN, SOT, akut ve kronik graft-versus host hastalığı, sürekli glukokortikoid kullanımı ve Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu (AIDS) İA için bilinen risk faktörleridir (52).

Allojenik KHN olan hastalarda fırsatçı infeksiyonlar otolog KHN olan hastalara göre İA açısından daha yüksek riske sahipken (53), SOT'ta ise akciğer transı İA gelişimi açısından en yüksek riske sahiptir (54). Retrospektif bir çalışmada YBÜ'lerde takip edilen 1850 hastanın 127'sinde mikrobiyolojik ya da histopatolojik olarak *Aspergillus* infeksiyonu tespit edilmiş olup, bu hastaların sadece 5 tanesinde herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır (55).

İnvaziv Aspergillozis esas olarak uzun süre nötropeni dönemlerinde immün sistemi baskılanmış hastalar arasında bildirilmiştir. Ancak son zamanlarda, YBÜ popülasyonundaki nötropenik olmayan hastalar, aspergilloz için artan bir risk profili göstermiştir. KOAH ve kortikosteroid tedavisi ile olan ilişkiler bu kohortta sıklıkla belirtilmiştir (7).

2.2.2.6. Tanı Yöntemleri

Aspergillus spp. bağlı gelişen infeksiyonların tanısı için yoğun bakım hastalarına özel hazırlanmış kriterler bulunmamaktadır. Ancak birçok çalışmada European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) kriterlerine göre hastalar sınıflanmaktadır. EORTC/MSG *Aspergillus* tanı kriterleri esas olarak onkoloji hastalarına yönelik hazırlanmış

kriterlerdir. Hastalar kesin (proven), yüksek olasılıklı (probable), düşük olasılıklı (possible) olarak 3 grup şeklinde tanımlanmıştır (56).

EORTC/MSG revize kriterlerine göre kesin infeksiyon tanısı koyabilmek için steril alanlardan mutlaka mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik kanıtın olması gereklidir fakat bu metodlar zaman alıcıdır ve nadiren uygulanır (57).

Yüksek olasılıklı diyebilmek için klinik semptom ve bulgulara ek olarak sinus aspiratları, balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi steril olmayan alanlardan alınan örneklerde *Aspergillus* üretilmesi yeterli iken, üreme olmayan ancak klinik semptom ve bulguların olduğu ve risk faktörlerinin eşlik ettiği grup da düşük olasılıklı olarak sınıflandırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada BAL sıvısında PZR testinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırası ile %67-%100 ve %55-%99 saptanmıştır (58). PZR testinin en önemli dezavantajı kolonizasyon ve infeksiyon ayırımında yetersiz kalmasıdır (59). 2016 IDSA klavuzunda PZR ile alınan güzel sonuçlara rağmen klinik pratikte standardizasyon ve validasyon sağlanamaması nedeni ile rutin kullanımı önerilmemektedir. Sonuçlar mutlaka klinik ve diğer tanı yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

Serum galaktomannan (GM); *Aspergillus*'a spesifik, invaziv olmayan ve hematolojik maligniteleri olanlarda %70'e kadar özgüllüğü tespit edilmiş mantar duvar bileşenidir (60). Bu oran nötroopenisi olmayan hastalarda daha düşük iken, SOT'da %20'lere kadar düşmektedir (61). Plazma, serum, BAL veya BOS'ta GM antijeni saptanabilir. Aktif antifungal tedavi ya da profilaksi alanlarda GM rutin olarak bakılması önerilmez (8).

Serum (1,3)- β -D-glukan ise yüksek riskli hastalarda (hematolojik malignitesi olan ya da allojenik KHN) İA tanısı için kullanılabilir, fakat bu duvar antijeni *Aspergillus* için spesifik değildir, *Candida spp.*, *Fusarius* ve *P.jirovecii*'de de yanlış pozitif sonuç verebilir (62).

İPA için klinik semptom ve bulgular spesifik değilse radyolojik görüntüleme yol gösterici olabilir. Multislice bilgisayarlı tomografi (BT) günümüzde önerilen yöntemdir. Nodül ve halo varlığı özellikle nötropenik hastalarda karakteristik olarak Aspergillozise işaret eder. Bunun yanında bronşial duvar hasarı, sentrilobüler mikronodüller olması ve tomurcuklanmış ağaç opasiteleri de gözlenebilir (63).

MR görüntülemenin erken İA tanısında BT'ye üstünlüğü olmamakla beraber paranazal sinüs lezyonları ve santral sinir sistemi (SSS) lezyonlarını göstermede kullanılabilir (64).

2.2.2.7. Tedavi

İA sendromlarında primer tedavide seçilen ajan vorikonazoldür (65). Antifungal tedavi klinik olarak şüphesi olan hastalarda erkenden başlanmalıdır. Alternatif olarak liposomal Amfoterisin B, isavukonazol ya da Amfoterisin B lipid formülasyonları kullanılabilir (66). Dökümente İPA'larda kılavuzlarda vorikonazol ve ekinokandin kombine tedavisi uygun yaklaşım olabilir (67). Primer tedavi olarak ekinokandin tek başına önerilmez, sadece azol ya da poliyen kontrendike vakalarda tercih edilebilir (68).

İnvaziv sinus Aspergillozis, trakeobronşial Aspergillozis, kardiyak Aspergillozis, Aspergillus osteomyeliti ve septik artriti, kutanöz ya da Aspergillus peritonitisinde tedavi yaklaşımı İPA ile aynıdır.

Aspergillus endoftalmiti ya da keratitinde vorikonazol tedavisine intravitreal Amfoterisin B eklenir (69). Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) tedavisinde ise primer tedavi itrakonazoldür (70). Profilakside kullanılabilecek ajanlar posakonozol, vorikonazol ve mikafungindir. Itrakonazol efektif bir tedavi seçimi olmasına rağmen absorbsiyon ve tolerasyon sorunları nedeni ile önerilmemektedir (71).

Uzamış nütropenisi olan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden ve risk faktörlerinin eşlik ettiği hastalara lipozomal Amfoterisin B, ekinokandin (kaspofungin ya da mikafungin) ya da vorikonazol ampirik olarak zaman kaybetmeden önerilen ajanlardır (72). Aspergillomada cerrahi rezeksiyon önerilirken alternatif olarak itrakanazol ya da vorikonazol kullanılabilir (73).

2.2.3. Diğer Fungal İnfeksiyonlar

2.2.3.1. Cryptococcus

En sık organizma *Cryptococcus neoformans* iken en sık klinik tablo olarak ise kriptokokal menenjit karşımıza çıkmaktadır. AIDS panendemik bölgelerde görülme oranı %5'ten %30'lara kadar çıkmıştır. *Cryptococcus neoformans* genel habitatı kuş pisliğidir (74).

İmmun sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner nodüller, interstisyel pnömoni, plevral effüzyonlar ve hiler lenfadenopati ile klinik bulgular vermektedir (75).

Spesifik olmayan semptomlardan dolayı tanı koymada gecikme yaşanabilir. Serebrospinal sıvı analizinde lenfosit infiltrasyonu, protein miktarında artma ve glukoz düzeyinde azalma saptanır. SSS infeksiyonlarında serebrospinal sıvıda lateks aglütinasyon testi ile kriptokokal antijenler erken tanı imkanı olması nedeni ile kültürler çıkmadan tanıya yardımcı olması açısından önemlidir (76). Serebrospinal sıvıda kültürde etken üretilmesi kesin tanı yöntemidir (16) .

Orta düzeyde pulmoner hastalığı olan immün sistemi baskılanmış kişilerde flukonazol ya da itrakonazol ile beraber Amfoterisin B kullanılabilir. Sekonder profilakside flukonazol kullanılabilir (77).

2.2.3.2. Zygomycetes

KontROLSÜZ diyabeti ya da yanık ve hematolojik malignite nedenleri ile metabolik asidozu olan hastalarda fırsatçı nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkar. *R. arrhizus*, *R. microsporus*, *Lichtheimia corymbifera* en sık karşımıza çıkan türlerdir (16).

Toprak, ölü organik materyal ya da hastane çevresinde sporları bulunur. Tedavisinde Amfoterisin B ± posakonazol kullanılır (16). Mortalite oranı yüksek ve tedavide başarının anahtarı erken tanı, antifungal tedavinin derhal uygulanması ve kapsamlı cerrahi debridmandır (78).

2.2.3.3. Pneumocystis

AIDS hastalarında immun sistemi baskılanmış konakta önemli bir pnömoni nedenidir. Sağlıklı konakta enfeksiyon yapmayan genellikle çevrede bulunan *Pneumocystis jiroveci* pnömoninin asıl etkenidir (79).

Ateş ve prodüktif olmayan öksürük ile beraber nefes darlığı ve hipoksinin eşlik etmesi klinik olarak başlangıç semptomlarıdır. Genellikle intersisyel fibröz dokuyu tutarak oksijenizasyonun bozulmasına neden olur.

İmmüsuprese hastalarda akciğer grafisinde yaygın pulmoner infiltrasyonlar saptanabilir. Balgam ya da BAL'da karakteristik kistler histolojik olarak gösterilebilir. PZR DNA tespitinde yardımcı olabilir.

AIDS hastalarında CD4 sayısı 200 hc/μl altında olması, kronik steroid kullanımı, organ transplantasyonu ya da sitotoksik ilaç terapisi alan hastalar *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi için yüksek risk grubunu oluşturur ve bu hastalara primer profilaksi verilebilir. İlk seçilecek ilaç kotrimaksazoldür (80).

2.2.3.4. Fusarium

Fusarium türleri insanlarda infeksiyon oluşturabilen, karmaşık yapılu toprak saprofiti ve fakültatif bitki patojenidirler. En sık karşılaşılan etken ise *F.solani*'dir. *F.solani* fungal keratitin en sık görülen nedenidir.

Fusarium spp.'in oluşturduğu invaziv infeksiyonlar sık görülmez fakat hematolojik kanserli nötroopenik hastalarda, SOT alıcılarında ve allojenik KHN alıcılarında infeksiyon insidansının arttığı görülmektedir. *Fusarium* infeksiyonlarının sık görülen klinik bulguları deri lezyonları, fungemi, rinoserebral tutulum, pnömonidir.

Deri lezyonlarının biyopsisi tanıda yardımcı olabilir. Kesin tanı için fungal izolasyon ve identifikasyonunun yanısıra, fungal elemanların dokuda gösterilmesi gerekir (81).

Aspergilloz ve diğer küf mantar infeksiyonlarının aksine, bağışıklığı baskılanmış hastada oluşan fuzariyozda karakteristik olarak göze çarpan özellik kan kültür pozitifliğinin yüksek oranlarda saptanmasıdır. Fungemi tipik olarak yaygın hastalık varlığında oluşmasına rağmen, nadiren organ tutulumunun olmadığı fungemi olguları bildirilmiş ve bu olguların bazıları SVK ile ilişkilendirilmiştir (82).

2.2.3.5. Trichosporon

Trichosporon türlerinin birçoğu doğada (toprak, su ve bitki) yaygın olarak bulunmakla birlikte; insanda deri, solunum yolları, GİS ve GÜS'te normal flora üyesi olarak da yer alabilir. Tüm dünyada invaziv *Trichosporon* infeksiyonlarının en sık etkeni *T.asahii*'dir (83).

Son yıllarda artan sıklıkta klinik örneklerden izole edilmeye başlanan tıbbi öneme sahip *Trichosporon* türleri, sistemik veya mukoza ile ilişkili ya da beyaz piedrayı da içine alan yüzeysel infeksiyonlara neden olabilir (84).

Trichosporon türleri antifungal tedaviye görece dirençli olan mantarlardır. İn vitro olarak amfoterisin B'ye direnç gösterebilmekte ve ilaç özellikle fungusidal aktivite yönünden yetersiz kalabilmektedir. Triazol grubu antifungaller, *Trichosporon* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen ilaçlardır (85).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2016 - 1 Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilmiş olan hastalar geriye dönük olarak taranıp, yatışı sırasında alınan kültürlerinde fungal üremesi olan tüm hastalar dahil edildi.

İç Hastalıkları YBÜ çoklu organ yetmezliği olan hastaların kabul edildiği 11 yataklı 3. basamak YBÜ'dür. YBÜ'de invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon, ileri hemodinamik monitörizasyon, aralıklı ve sürekli renal replasman tedavileri, plazmeferez gibi invaziv işlemler yapılabilmektedir. Öncelikli olarak dahili problemleri olan hastalar kabul edilmekle beraber, cerrahi sonrası komplikasyonları nedeniyle kabul edilen hastalar da olmaktadır. Üniteye bir sorumlu öğretim üyesi, bir ya da yan dal uzmanlık öğrencisi ve dahiliye asistanları çalışmaktadır. Hemşire hasta oranı 1'e 2 ve 1'e 3 (izin dönemlerinde) olarak değişmektedir.

YBÜ'müzde rutin sürveyans kültür taraması yanısıra rutin idrar kültürlerinde fungal tarama yapılmamaktadır. Eşlik eden ateş, CRP, prokalsitonin yüksekliği, idrar renginde bulanıklaşma, hastanın kliniğinin bozulması gibi durumlarda infeksiyon odağı araştırmak amaçlı idrar kültür örnekleri gönderilmektedir. Entübe takip edilen, saatlik idrar çıkışı takibi yapmamız gereken hastaları YBÜ'müzde internal sonda ile takip etmekteyiz. Kandidürisi olan hastalar internal sonda ile takip ediliyorsa sonda değiştirilerek kontrol idrar kültürleri gönderilmektedir. Kontrol idrar kültürlerinde üreme tespit edilen klinik olarak uygun olan hastalara antifungal tedavi başlanmaktadır. Kandida skoru yüksek olan hastalarda olası invaziv kandidiyazis gelişme riski nedeni ile daha erken zamanda da antifungal tedavi başlanmaktadır.

Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mikrobiyolojik örnekleme sadece infeksiyon düşündürülen bulgular varlığında yapılmaktadır. Bu bulgular arasında ateş, akut faz reaktanlarında yükselme, hemodinamik instabilite, pürülan sekresyon/akıntı varlığı,

kateter çevresinde kızarıklık/akıntı, sepsis düşündürecek bulguların gelişmesi sayılabilir. Kateter üremesi olan hastada kateter çekilmesine engel olacak bir durum yoksa en kısa zamanda kateter çekilerek kateter ucu örneği kültür taraması için gönderilir.

Kandidemi saptanan hastaların hepsine en erken zamanda ekokardiyografi, hepatobiliyer ultrasonografi ve göz dibi incelemesi mutlaka yapılmaktadır.

Her üreme sonucu, hastanın doktoru, Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı tarafından hasta başında değerlendirilerek tedavi planlaması yapılmaktadır.

Antifungal duyarlılık belirlenmesinde referans yöntem mayalar için E-test veya mikrodilüsyon yöntemidir. Üniversitemiz bünyesinde kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır. İnvaziv üremelerde ADT'ler otomatize sistemle çalışılmıştır.

3.2. Veri Toplama

Çalışmaya dahil olan fungal üremesi olan hastaların bilgileri, laboratuvar kayıt sistemi (Nucleus) üzerinden belirlenmiş, protokol numaraları ile hastane elektronik kayıtlarının bulunduğu veritabanı (Avicenna) üzerinden, anamnez, klinik izlem ve epikriz notları, yoğun bakım dosyaları ve laboratuvar verileri incelenerek hastaya ait yaş, yatış tanıları, Charlson Komorbidite Ağırlık (CKA) Skoru, YBÜ ve hastane yatış-çıkış tarihleri, YBÜ ve hastane sonrası takipleri, solid tümör, SOT ve hematolojik kanser varlığı, radyoterapi ya da kemoterapi tedavisi, immunsupresif tedavi, YBÜ yatış öncesi ya da sırasında steroid kullanımı, yatışı sırasında SVK-idrar sondası varlığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, TPN kullanımı, abdominal cerrahi öyküsü, APACHE II, SOFA, Kandida Skor, üreyen fungal etkenlerin tipleri, odakları ve kolonizasyon sayı ve yoğunlukları, örnek alındığı ve raporlandığı gün tedaviye eklenen antifungal ajanlar ve antibiyotik duyarlılık testlerinde direnç varlığı ve antifungal ajan uygunluğu, örnek alındığı gün CRP, prokalsitonin, ateş değerleri ve antibiyotik kullanımı öyküsü, hazırlanan hasta kayıt formuna kaydedilmiştir. Kaydedilen veriler daha sonra oluşturulan veritabanına eklendi.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık (IQR)), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, dört bağımsız grup arasında ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, dört bağımsız grup arasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında post-hoc ikili karşılaştırmalarda Tukey HSD Testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde daha önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak Candidemi gelişme durumunu ve preemtif tedavi alma durumunu öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında İç Hastalıkları YBÜ’de yatan toplam 179 hasta ve bu hastaların idrar, derin trakeal aspirat, kan perifer, kan kateter, kateter ucu, balgam, yara, abse, dren, serebrospinal sıvı örneklerinden toplam 384 örnek incelendi. İncelenen hastaların yaş ortancası 72 (IQR:20) olup %46,4’ü kadındı. APACHE II skoru ortalaması 24.7 ± 7.8 ve SOFA ortancası 6 (IQR:5) iken YBÜ’de yatış süresi ortancası 18 (IQR:24) gündü. YBÜ’de yatış nedenlerine bakılacak olursa; solunum sistemi ile ilgili nedenler %53,1 ile ilk sırada yer alırken bunu %46,4 ile sepsis ve %23,5 ile akut böbrek hasarı izliyordu. En az görülen yatış nedeni %5,0 ile kanama olarak saptandı (**Tablo 4.1**).

İncelenen hastalarda en sık görülen ek hastalık %36,3 ile renal hastalık ile hedef organ yetmezliği gelişen DM’idi. Bunu %34,6 ile KAH, %32,4 ile KKY ve %15,1 ile demans izliyordu. En az görülen ek hastalık %1,7 ile lenfomaydı. Hastaların hiçbirinde AIDS görülmezken %93,9’u 40 yaş ve üzerindeydi (**Tablo 4.1**).

İnfeksiyon için risk faktörlerine bakılacak olursa; hastaların %87,2’sinde IMV, %85,5’inde idrar sondası, %59,8’inde SVK mevcuttu. En az görülen risk faktörü %2,2 ile KHN’idi (**Tablo 4.1**).

İncelenen hastaların CKA skoru ortancası 7 (IQR:4)’idi (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Fungal üremesi olan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	(n=179)
Yaş (yıl), medyan (IQR)	72 (20)
Kadın Cinsiyet, n (%)	83 (46.4)
APACHE II, ortalama±SD	24.7±7.8
SOFA, medyan (IQR)	6 (5)
YBÜ'de Yatış Süresi (gün), medyan (IQR)	18 (24)
YBÜ'de Yatış Nedenleri, n (%)	
Solunum sistemi ile ilgili nedenler	95 (53.1)
Sepsis	83 (46.4)
ABH (Akut böbrek hasarı)	42 (23.5)
İnfeksiyon	36 (20.1)
Kardiyak nedenler	14 (7.8)
Karaciğer ile ilgili nedenler	14 (7.8)
Kanama	9 (5.0)
Diğer (Derin hiponatremi, adrenal yetmezlik vb.)	41 (22.9)
Ek Hastalıklar#, n (%)	
Renal Hastalık	65 (36.3)
Hedef organ hasarı olan DM	65 (36.3)
KAH (Koroner arter hastalığı)	62 (34.6)
KKY (Konjestif kalp yetmezliği)	58 (32.4)
Demans	27 (15.1)
BDH (Bağ doku hastalığı)	24 (13.7)
Hemipleji olmadan SVH (Serebrovasküler hastalık)	24 (13.7)
Hedef organ hasarı olmadan DM	16 (8.9)
Portal hipertansiyon olmadan karaciğer hastalığı	16 (8.9)
Metastaz olmadan solid tümör	13 (7.3)
Lösemi	12 (6.7)
PVH (Periferik vasküler hastalık)	11 (6.1)
Hemipleji	10 (5.6)
Metastazı olan solid tümör	7 (3.9)
Portal hipertansiyonu olan karaciğer hastalığı	7 (3.9)
Peptik ülser	4 (2.2)
Lenfoma	3 (1.7)
AIDS	0
≥40 yaş	168 (93.9)
Fungal Üremeler İçin Risk Faktörleri#, n (%)	
IMV (İnvaziv mekanik ventilatör)	156 (87.2)
İdrar sondası	153 (85.5)
SVK (Santral venöz kateter)	107 (59.8)
RRT (Renal replasman tedavisi)	72 (40.2)
Septik Şok	61 (34.1)
YBÜ'de iken steroid tedavisi	61 (34.1)
Çoklu kolonizasyon (n=176)	46 (26.1)
YBÜ öncesi steroid tedavisi	40 (22.3)
KOAH (Kronik obstruktif akciğer hastalığı)	36 (20.1)
TPN (Total parenteral nutrisyon)	24 (13.4)
İmmünsupresif tedavi	21 (11.7)
Hematolojik kanser	19 (10.6)
SDBY (Son dönem böbrek yetmezliği)	21 (11.7)
Solid tümör	19 (10.6)
RT/KT (Radyoterapi/Kemoterapi)	18 (10.1)
Nötropeni	17 (9.5)
Abdominal cerrahi	7 (3.9)
SOT (Solid organ transplantasyonu)	5 (2.8)
KHN (Kök hücre nakli)	4 (2.2)
CKA Skoru, medyan (IQR)	7 (4)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartile range; CKA: Charlson Komorbidite İndeksi; #Bir hastada birden fazla risk faktörü mevcuttur, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Araştırma kapsamında incelenen 179 hastadan alınan toplam 384 örnekte üreyen fungal ajanlar **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

Buna göre; incelenen örneklerin n=184 (%47,9)'ünde *C.albicans*, n=47 (%12,2)'sinde *C.tropicalis*, n=43 (%11,2)'ünde *C.parapsilosis*, n=35(%9,1)'inde *C.glabrata*, n=25(%6,5)'inde *C.kefyr*, n=18 (%4,7)'inde *C.lusitaniae*, n=11(%2,9)'inde *C.krusei* ve n=1 (%0,3)'inde *C.dublinskiensis* üredi. İncelenen numunelerin %4,0'ında *A.fumigatus complex*, yine %1,0'ında *A.flavus*, %0,5'inde *A.terreus*, %0,3'ünde *A.niger* ve yine %0,3'ünde *A.oryzae* üredi. Ayrıca örneklerin %0,8'inde *T.asahii*, %0,3'ünde *T.inkin*, %0,3'ünde *S.cerevisiae*, %0,5'inde *Fusarium spp.* ve %0,3'ünde *Rhizopus spp.* üredi (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Üreyen fungal etkenler

(n=384)	n (%)
<i>Candida</i>	<i>albicans</i> 184 (47.9)
	<i>tropicalis</i> 47 (12.2)
	<i>parapsilosis</i> 43 (11.2)
	<i>glabrata</i> 35 (9.1)
	<i>kefyr</i> 25 (6.5)
	<i>lusitaniae</i> 18 (4.7)
	<i>krusei</i> 11 (2.9)
	<i>dublinskiensis</i> 1 (0.3)
<i>Aspergillus</i>	<i>fumigatus complex</i> 4 (1.0)
	<i>flavus</i> 4 (1.0)
	<i>terreus</i> 2 (0.5)
	<i>niger</i> 1 (0.3)
	<i>oryzae</i> 1 (0.3)
<i>Trichosporon</i>	<i>asahii</i> 3 (0.8)
	<i>inkin</i> 1 (0.3)
<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i> 1 (0.3)
<i>Fusarium spp.</i>	2 (0.5)
<i>Rhizopus spp.</i>	1 (0.3)

n: Üreme sayısı; %: Yüzde

Candida spp. üremesi saptanan 364 örneğin yıllara göre dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

İncelenen örneklerden 2016 yılında alınan 91'inde en çok üreyen *Candida* türü %56,0 ile *C.albicans* iken bunu %14,3 ile *C.tropicalis* ve %11,0 ile *C.parapsilosis* izliyordu. En az üreyen *Candida* türleri ise %1,1 ile *C.krusei* ve *C.dubliniensis*'ti. 2017 yılında alınan 171 örnekte %47,5 ile yine ilk sırada *C.albicans* yer alırken bunu %13,4 ile *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* izliyordu. 2017 yılında en az üreyen *Candida* türü %2,9 ile *C.kefyr*'di. 2018 yılında ise alınan 102 örnekte en fazla üreyen *Candida* türü %51,0 ile yine *C.albicans* olurken bunu %14,6 ile *C.glabrata* ve %11,8 ile *C.kefyr* izliyordu. 2018 yılında en az üreyen *Candida* türü ise %1,0 ile *C.lusitaniae* ve *C.krusei* türleriydi (**Tablo 4.3**)

Tablo 4.3. *Candida spp.* üremelerinin yıllara göre dağılımı

	2016	2017	2018	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Üreyen <i>Candida</i> Türleri				
<i>C.albicans</i>	51 (56.0)	81 (47.5)	52 (51.0)	184 (50.5)
<i>C.tropicalis</i>	13 (14.3)	23 (13.4)	11 (10.8)	47 (12.9)
<i>C.glabrata</i>	7 (7.7)	13 (7.6)	15 (14.6)	35 (9.6)
<i>C.parapsilosis</i>	10 (11.0)	23 (13.4)	10 (9.8)	43 (11.8)
<i>C.kefyr</i>	8 (8.8)	5 (2.9)	12 (11.8)	25 (6.9)
<i>C.lusitaniae</i>	0	17 (9.9)	1 (1.0)	18 (4.9)
<i>C.krusei</i>	1 (1.1)	9 (5.3)	1 (1.0)	11 (3.0)
<i>C.dubliniensis</i>	1 (1.1)	0	0	1 (0.3)
Toplam	91 (25.0*)	171 (47.0*)	102 (28.0*)	364 (100)

n: Üreme sayısı; %: Sütun yüzdesi; *: Satır yüzdesi

İncelenen örneklerde üreyen *Candida* türlerinin ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

C.albicans üremesi olan 184 örneğin %45,7'sine ADT yapılmış olup bunların %4,8'inde itraconazol, %2,4'ünde Amfoterisin B ve %1,2'sinde ketokonazol ve flukonazol direnci saptandı. *C.tropicalis* üremesi olan 47 örneğin %38,3'üne ADT yapılmış olup bunların %27,8'inde Amfoterisin B ve %22,2'sinde itraconazol direnci

saptandı. *C.glabrata* üremesi olan 35 örneğin %62,9'una ADT yapılmış olup bunların %13,6'sında itrakonazol ve flukonazol direnci saptandı. *C.parapsilosis* üremesi olan 42 örneğin %51,2'sine ADT yapılmış olup bunların %9,1'inde mikonazol direnci saptandı. *C.kefyr* üremesi olan 25 örneğin %44,0'ına ADT yapılmış olup bunların %36,4'ünde Amfoterisin B direnci saptandı. *C.lusitaniae* üremesi olan 18 örneğin %38,9'una ADT yapılmış olup bunların %42,9'unda flusitozin direnci saptandı. *C.dublinsiensis* üremesi olan 1 örneğe ADT yapılmış olup direnç saptanmadı (**Tablo 4.4**).

Araştırma kapsamında incelenen 179 hastanın 19'unda (%10.6) kandidemi saptandı. Kandidemisi olanlarda ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı **Tablo 4.5**'te sunulmuştur.

Kandidemisi olan 19 hastanın 3'ünde (%15.8) *C.albicans* üremiş olup bu 3 hastanın 2'sine (%66.7) ADT yapılmış ve direnç saptanmamıştı. *C.tropicalis* üreyen kandidemili 1 (%5.3) hastaya ADT yapılmamıştı. *C.glabrata* üreyen kandidemili 3 (%15.8) hastanın tamamına ADT yapılmış olup bunların 1'inde (%33.3) itrakonazol direnci saptandı. *C.parapsilosis* üreyen kandidemili 11 (%57.9) hastanın 8'ine (%72.7) ADT yapılmış olup bunların 1'ine (%12.5) mikonazol direnci saptanmıştı. Son olarak *C.kefyr* üreyen kandidemili 1 (%5.3) hastaya ADT yapılmış ve Amfoterisin-B direnci saptanmıştı. Kandidemisi olan 19 hastanın hiçbirinde *C.lusitaniae*, *C.krusei* ve *C.dublinsiensis* üremesi saptanmadı. Kandidemisi olan 19 hastada üreyen etkenlere bakıldığında; %57.9 ile ilk sırada *C.parapsilosis* yer alırken bunu %15.8 ile *C.albicans* ve *C.glabrata* izliyordu. En az üreyen ajanlar %5.3 ile *C.tropicalis* ve *C.kefyr* idi. Kandidemisi olan 19 hastada hiç *C.lusitaniae*, *C.krusei* ve *C.dublinsiensis* üremedi (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.4. *Candida* türlerinin ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı

	Etken	Toplam	ADT	Flusitozin	Amfoterisin B	İtrakonazol	Ketokonazol	Flukonazol	Mikonazol
		n (%*)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Candida</i>	<i>albicans</i>	184 (50.5)	84 (45.7)	0	2 (2.4)	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
	<i>tropicalis</i>	47 (12.9)	18 (38.3)	0	5 (27.8)	4 (22.2)	0	0	0
	<i>glabrata</i>	35 (9.6)	22 (62.9)	0	0	3 (13.6)	0	3 (13.6)	0
	<i>parapsilosis</i>	43 (11.8)	22 (51.2)	0	0	0	0	0	2 (9.1)
	<i>kefyr</i>	25 (6.9)	11 (44.0)	0	4 (36.4)	0	0	0	0
	<i>lusitaniae</i>	18 (4.9)	7 (38.9)	3 (42.9)	0	0	0	0	0
	<i>krusei</i>	11 (3.0)	5 (45.5)	0	0	0	0	5 (100.0)	0
	<i>dubliniensis</i>	1 (0.3)	1 (100)	0	0	0	0	0	0
TOPLAM		364 (100)	170 (46.7)	3 (1.8)	12 (7.1)	11 (6.5)	1 (0.6)	9 (5.1)	2 (1.2)

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; %*: Sütun yüzdesi

Tablo 4.5. Kandidemisi olanlarda üreyen etkenler, ADT durumları ve ADT yapılanlarda direnç dağılımı

Etken	Toplam	ADT	Flusitozin	Amfoterisin-B	İtrakonazol	Ketokonazol	Flukonazol	Mikonazol
	n (%*)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Candida	albicans	3 (15.8)	2 (66.7)	0	0	0	0	0
	tropicalis	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0
	glabrata	3 (15.8)	3 (100)	0	0	1 (33.3)	0	0
	parapsilosis	11 (57.9)	8 (72.7)	0	0	0	0	1 (12.5)
	kefyr	1 (5.3)	1 (100)	0	1 (100)	0	0	0
	lusitaniae	0	0	-	-	-	-	-
	krusei	0	0	-	-	-	-	-
	dublinsiensis	0	0	-	-	-	-	-
TOPLAM	19 (100)	14 (73.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)

n: Hasta sayısı; %: Satır yüzdesi; %*: Sütun yüzdesi

Kandidemisi olan hastaların etkenlerine göre risk faktörlerinin dağılımı **Tablo 4.6**'te sunulmuştur.

Kandidemisi olan 19 hastanın 8'inde (%42,1) TPN kullanımı mevcut olup bunların 6'sında (%75,0) *C.parapsilosis*, geriye kalan 2'sinde (%25,0) ise *C.glabrata* üremesi saptandı. Toplam 2 kandidemili hasta abdominal cerrahi geçirmişti ve ikisinde de *C.parapsilosis* üremesi saptandı. Çoklu kolonizasyon olan 12 (%63,2) kandidemili hastanın 7'sinde (%58,3) *C.parapsilosis*, 3'ünde (%25,0) *C.glabrata*, 1'inde (%8,3) *C.albicans* ve 1'inde (%8,3) *C.tropicalis* üremesi saptandı. IMV'si olan 18 (%94,7) kandidemili hastanın 11'inde (%61,1) *Cparapsilosis*, 3'ünde (%16,7) *C.albicans*, 2'sinde (%11,1) *C.glabrata*, 1'inde (%5,6) *C.tropicalis* ve 1'inde (%5,6) *C.kefyr* üremesi saptandı. SVK'sı olan 13 (%68,4) kandidemili hastanın 8'inde (%61,5) *C.parapsilosis*, 2'sinde (%15,4) *C.albicans* ve *C.glabrata*, 1'inde (%7,7) *C.tropicalis* üremesi saptandı. RRT alan 11 (%57,9) kandidemili hastanın 6'sında (%54,5) *C.parapsilosis*, 3'ünde (%27,3) *C.albicans* ve 2'sinde (%18,2) *C.glabrata* üremesi saptandı. KOAH olan 4 (%21,1) kandidemili hastanın tamamında *C.parapsilosis* üremesi saptandı. İmmünsüpresif tedavi alan 3 (%1,8) kandidemili hastanın 1'erinde (%33,3) *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* üremesi saptandı. YBÜ öncesi steroid tedavisi alan 6 (%31,6) kandidemili hastanın 2'serinde (%33,3) *C.albicans* ve *C.parapsilosis*, 1'erinde (%16,7) *C.glabrata* ve *C.kefyr* üremesi saptandı. YBÜ sırasında steroid tedavisi alan 7 (%36,8) kandidemili hastanın 3'ünde (%42,9) *C.parapsilosis*, 2'sinde (%28,6) *C.glabrata*, 1'erinde (%14,3) *C.albicans* ve *C.kefyr* üremesi saptandı. Solid tümör tanısı alan 1 (%5,3) kandidemili hastada *C.parapsilosis* üremesi saptandı. Hematolojik kanser tanısı alan 4 (%21,1) kandidemili hastanın 2'sinde (%50,0) *C.parapsilosis*, 1'erinde (%25,0) *C.albicans* ve *C.glabrata* üremesi saptandı. RT/KT alan 2 (%10,5) kandidemili hastanın 1'inde (%50,0) *C.albicans*, diğesinde (%50,0) *C.parapsilosis* üremesi saptandı. KHN yapılan 1 (%5,3) hastada *C.parapsilosis* üremesi saptandı. Septik şok gelişen 11 (%57,9) kandidemili hastanın 8'inde (%72,7) *C.parapsilosis*, 22'sinde (%27,3) *C.glabrata* üremesi saptandı. İdrar sondası takılan 16 (%84,2) hastanın 10'unda (%62,5) *C.parapsilosis*, 2'serinde (%12,5) *C.albicans* ve *C.glabrata*, 1 tanesinde (%6,3) *C.tropicalis* ve 1 tanesinde (%6,3) *C.kefyr* üremesi saptandı. SDBY olan 2

(%10,5) hastanın 1'inde (%50,0) *C.parapsilosis*, diğerinde (%50,0) *C.glabrata* üremesi saptandı (**Tablo 4.6**).

Kandidemisi olan hastalarda üreyen kandida türleri arasında septik şok gelişme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.040$), diğer risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). *C.parapsilosis* üreyen kandidemili hastalar içinde septik şok gelişenlerin yüzdesi diğer tür kandida üremesi olanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Kandidemilerde geriye dönük risk faktörleri ile ilişkili özellikler

Risk Faktörü	Toplam (n=19) n (%)	CANDIDA								p ^a
		<i>C.albicans</i> (n=3) n (%)	<i>C.tropicalis</i> (n=1) n (%)	<i>C.glabrata</i> (n=3) n (%)	<i>C.parapsilosis</i> (n=16) n (%)	<i>C.kefyr</i> (n=9) n (%)	<i>C.lusitaniae</i> (n=2) n (%)	<i>C.krusei</i> (n=3) n (%)	<i>C.dubliniensis</i> (n=1) n (%)	
TPN	8 (42.1)	0	0	2 (25.0)	6 (75.0)	0	0	0	0	0.279
Abdominal Cerrahi	2 (10.5)	0	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0.804
Çoklu Kolonizasyon	12 (63.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	7 (58.3)	0	0	0	0	0.268
IMV	18 (94.7)	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (11.1)	11 (61.1)	1 (5.6)	0	0	0	0.229
SVK	13 (68.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	8 (61.5)	0	0	0	0	0.604
RRT	11 (57.9)	3 (27.3)	0	2 (18.2)	6 (54.5)	0	0	0	0	0.279
KOAH	4 (21.1)	0	0	0	4 (100)	0	0	0	0	0.450
İmmünsüpresif Tedavi	3 (15.8)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0.711
YBÜ Öncesi SteroidTdv.	6 (31.6)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0.262
YBÜ Sırasında Steroid	7 (36.8)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	0	0.421
Solid Tümör	1 (5.3)	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0.943
Hematolojik Kanser	4 (21.1)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	0.889
RT/KT	2 (10.5)	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0.686
KHN	1 (5.3)	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0.943
Septik Şok	11 (57.9)	0	0	2 (27.3)	8 (72.7)	0	0	0	0	0.040
İdrar Sondası	16 (84.2)	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	10 (62.5)	1 (6.3)	0	0	0	0.711
SDBY	2 (10.5)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	0.686

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi

Kandidemisi olan hastaların kullandıkları antifungal ajan ve kullanım süreleri **Tablo 4.7**'de sunulmuştur.

Kandidemisi olan 19 hastanın %26,3'ü flukonazol, %68,4'ü kaspofungin ve %5,3'ü Amfoterisin B kullanıyordu. Kandidemisi olan hastaların antifungal kullanım süresinin ortancası 15 (IQR:6) gündü (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Kandidemisi olan hastaların kullandıkları antifungal ajan ve kullanım süresi

Kandidemisi Olan Hastalar	n (%)	Kullanım Süresi (gün)
		medyan (IQR)
Kullanılan Antifungal Ajan, n (%)		
Flukonazol	5 (26.3)	16.0 (12)
Kaspofungin	10 (52.6)	14.5 (7)
Amfoterisin B	1 (5.3)	50.0 (-)
Anidulafungin	3 (15.8)	15.0 (-)
Mikafungin	0	-----
Vorikonazol	0	-----
Posakonazol	0	-----
TOPLAM	19 (100)	15.0 (6)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Interquartilerange;

Kandidemisi olan hastalardan örnek alınma sırasında uygun antifungal eklenenlerle rapor çıktıktan sonra uygun antifungal eklenenler arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.8**'da sunulmuştur.

Kandidemisi olan hastalardan örnek alınma sırasında uygun antifungal eklenenlerle rapor çıktıktan sonra uygun antifungal eklenenler arasında yaş, cinsiyet, APACHE II, SOFA, Kandida skoru, Ostrosky, CKA skoru, YBÜ'de ve hastanede yatış süresi, YBÜ ve hastane sonrası mortalite durumu, CRP ve prokalsitonin değerleri, vücut sıcaklığı, septik şoka girme durumu, candida üremelerinin saati, alınan kan kültür şişesi sayısı ve pozitif çıkan kan kültür sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Kandidemili hastalardan örnek alınma sırasında uygun antifungal eklenenlerle rapor çıktıktan sonra uygun antifungal eklenenler arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Örnek Alınma Sırasında Uygun Antifungal Eklenen Kandidemili Hastalar (n=13)	Rapor Çıktıktan Sonra Uygun Antifungal Eklenen Kandidemili Hastalar (n=6)	P
Yaş (yıl), medyan (IQR)	65.0 (36)	70.0 (36)	0.639 ^a
Kadın Cinsiyet, n (%)	6 (46.2)	4 (66.7)	0.628 ^b
APACHE II, medyan (IQR)	27.0 (14)	26.0 (14)	0.639 ^a
SOFA, medyan (IQR)	6.0 (6)	6.5 (7)	0.831 ^a
Kandida skor, medyan (IQR)	3.0 (4)	3.0 (2)	1.000 ^a
Ostrosky, n (%)	3 (23.1)	1 (16.7)	1.000 ^b
CKA skor, medyan (IQR)	6.0 (3)	5.0 (5)	1.000 ^a
YBÜ Yatış Süresi (gün), medyan (IQR)	31.0 (62)	24.5 (30)	0.701 ^a
Hastane Yatış Süresi (gün), medyan (IQR)	59.0 (53)	39.0 (56)	0.521 ^a
YBÜ Mortalitesi, n (%)	7 (53.8)	3 (50.0)	1.000 ^b
Hastane Mortalitesi, n (%)	9 (69.2)	3 (50.0)	0.617 ^b
CRP, medyan (IQR)	93.8 (96.8)	103.4 (113.5)	0.765 ^a
Prokalsitonin, medyan (IQR)	1.8 (14.5)	1.0 (10.2)	0.437 ^a
Ateş (°C), medyan (IQR)	36.4 (1.1)	36.7 (1.8)	0.750 ^a
Septik Şok, n (%)	7 (53.8)	4 (66.7)	1.000 ^b
Kandida Üremelerinin Saati, medyan (IQR)	32.0 (25)	48.0 (58)	0.059 ^a
Kan Kültürü Sayısı (şişe), medyan (IQR)	4.0 (3)	4.0 (2)	0.639 ^a
Kan Kültürü Pozitifliği (şişe), medyan (IQR)	1.0 (1)	1.0 (1)	0.831 ^a

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartilerange; CKA: Charlson Komorbidite İndeksi; ^aMann-Whitney U Testi; ^bFisher'in Kesin Testi

Kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.9**'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan kandidemisi olan ve olmayanlar arasında Kandida skoru, YBÜ'de yatış süresi ve CKA skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Kandidemisi olan hastaların Kandida skoru olmayanlardan anlamlı olarak yüksek iken CKA skoru anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.9**).

Diğer taraftan kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, SOFA, örnek alınan tarihteki CRP ve prokalsitonin değerleri, hastanede

yatış süresi, YBÜ ve hastane sonrası mortalite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Kandidemisi olan ve olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Kandidemi (n=19)	Kandidemisi olmayan herhangi bir örnekte <i>Candida</i> üremesi saptanan hastalar (n=138)	p
Yaş (yıl), medyan (IQR)	67.0 (32)	73.0 (16)	0.118 ^a
Kadın cinsiyet, n (%)	10 (52.6)	68 (49.3)	0.784 ^b
APACHE II, ort±SD	26.9±8.5	24.1±7.7	0.150 ^c
SOFA, medyan (IQR)	7.0 (5)	6.0 (5)	0.523 ^a
Kandida skor, medyan (IQR)	3.0 (3)	0 (2)	<0.001 ^a
Örnek alım tarihinde CRP, medyan (IQR)	93.6 (97.6)	86.0 (118.7)	0.986 ^a
Örnek alım tarihinde prokalsitonin, medyan (IQR)	1.5 (7.6)	0.8 (3.1)	0.154 ^a
YBÜ yatış süresi (gün)	27.0 (49)	18.0 (22)	0.026 ^a
Hastane yatış süresi (gün)	45.0 (46)	36.0 (33)	0.145 ^a
YBÜ mortalitesi	10 (52.6)	44 (31.9)	0.074 ^b
Hastane mortalitesi	12 (63.2)	55 (39.9)	0.054 ^b
CKA skor, medyan (IQR)	5.0 (3)	7.0 (3)	0.009 ^a

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartilerange; CKA: CharlsonKorbidite İndeksi;^aMann-Whitney U Testi ^bPearson Ki-Kare Testi; ^cStudent's T Testi

Yukarıdaki tek değişkenli analizler sonucu belirlenen olası prediktörlerin kandidemi gelişmesini öngörmedeki bağımsız etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Buna göre; Kandida skorunun ve CKA skorunun kandidemiye öngörmede bağımsız etkilerinin olduğu ($p<0.05$), YBÜ'de yatış süresinin ise etkili olmadığı saptandı ($p>0.05$). Kandida skorundaki bir birim artış kandidemi gelişme riskini 1.9 kat arttırırken CKA skorundaki bir birim artış kandidemi riskini 1.3 kat (1/OR) azaltıyordu (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Kandidemi gelişme durumunu öngörmede bazı olası prediktörlerin bağımsız etkisi

	OR	%95 GA	p
Kandida skor	1.93	1.27-2.94	0.002
YBÜ’de yatış süresi	1.01	0.99-1.03	0.184
CKA skor	0.77	0.62-0.95	0.016

OR: Oddsratio; GA: Güven aralığı; Cox&Snell R²:0.14; Nagelkerke R²:0.27; Hosmer&Lemeshow χ^2 :7.4; p:0.496

Kandidemisi olan hastaların üreme öncesi kullandıkları antibiyotik ajan ve kullanım süresi **Tablo 4.11**’te sunulmuştur.

Kandidemisi olan hastaların üreme öncesi kullandıkları antibiyotiklerden ilk sırada %73,7 ile meropenem yer alırken bunu %42,1 ile teikoplanin, %26,3 ile kolistin ve tigesiklin izliyordu. Bunların kullanım süreleri ortancaları sırasıyla 6.5 (IQR:13), 4.5 (IQR:3.8), 7.0 (IQR:33.0) ve 19.0 (IQR:23.5) gündü (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11. Kandidemisi olan hastaların üreme öncesi kullandıkları antibiyotik ajan ve kullanım süresi

Kandidemisi Olan Hastalar	n (%)	Kullanım Süresi (gün)
		medyan (IQR)
Kullanılan Antibiyotik Ajan#, n (%)		
Meropenem	14 (73.7)	6.5 (13.0)
Teikoplanin	8 (42.1)	4.5 (3.8)
Kolistin	5 (26.3)	7.0 (33.0)
Tigesiklin	5 (26.3)	19.0 (23.5)
Siprofloksasin	3 (15.8)	9 (-)
Seftazidim	3 (15.8)	10 (-)
Daptomisin	2 (10.5)	-
Kotrimaksazol	2 (10.5)	-
Vankomisin	2 (10.5)	-
İmipenem	2 (10.5)	-

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Interquartilerange; #bir hasta birden fazla antibiyotik kullanmaktadır, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

Araştırma kapsamında incelenen 179 hastaya ek olarak YBÜ’de yatıp fungal üremesi olmayan 293 hasta daha araştırmaya dahil edildi. Kandidemisi olan, kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan, kolonize kabul edilip antifungal tedavi almayan ve fungal üremesi olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.12**’da sunulmuştur.

Yukarıda bahsedilen gruplar arasında yaş, APACHE II skoru, YBÜ’de ve hastanede yatış süresi, YBÜ ve hastane sonrası mortalite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu YBÜ’de ve hastanede yatış süresindeki anlamlı farkların fungal üremesi olmayan hastalardan kaynaklandığı, APACHE II skorundaki anlamlı farkın kandidemisi olan hastalarla fungal üremesi olmayan hastalar arasında olduğu, yaştaki anlamlı farkın ise kolonize olan hastalarla kandidemisi olan ve fungal üremesi olmayan hastalar arasında olduğu görüldü. Fungal üremesi olmayan hastaların YBÜ’de ve hastanedeki yatış süresi kandidemisi olanlardan, kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alanlardan ve kolonize olanlardan düşük, APACHE II skoru ise kandidemisi olanlardan anlamlı olarak düşüktü. Buna ek olarak kolonize olan hastaların yaşı kandidemisi olanlardan ve fungal üremesi olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca kandidemisi olan hastaların YBÜ ve hastane sonrası mortalite yüzdesi kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alanlardan, kolonize olanlardan ve fungal üremesi olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.12**).

Diğer taraftan kandidemisi olan, kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan, kolonize olan ve fungal üremesi olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12. Kandidemi, kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan ve kolonize olan hastalarla fungal üremesi olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Kandidemi (n=19)	Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan (n=28)	Kolonize (n=111)	Fungal üremesi olmayan hastalar (n=293)	p
Yaş (yıl), medyan (IQR)	67.0 (32)	72.0 (20)	73.0 (16) ^{ad}	67.0 (24)	<0.001 ¹
Kadın cinsiyet, n (%)	10 (52.6)	31 (47.7)	42 (44.2)	132 (45.1)	0.896 ²
APACHE II, ort±SD	26.9±8.5	25.2±6.7	23.8±8.0	21.7±9.5 (n=245) ^a	0.011 ³
YBÜ yatış süresi (gün)	27.0 (49)	11.0 (19)	19.0 (23)	7.0 (11) ^{abc}	<0.001 ¹
Hastane yatış süresi (gün)	45.0 (46)	37.0 (24)	35.5 (34)	23.0 (30) ^{abc}	<0.001 ¹
YBÜ mortalitesi	10 (52.6)	10 (35.7)	30 (27.3)	70 (23.9)	0.031 ²
Hastane mortalitesi	12 (63.2)	10 (35.7)	37 (33.6)	84 (28.7)	0.016 ²

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartilerange; CKA: Charlson Komorbidite İndeksi; ¹Kruskal Wallis Testi; ²Pearson Ki-Kare Testi; ³ANOVA; ^aPost-hoc ikili karşılaştırmada “Kandidemi” ile anlamlı fark saptandı; ^bPost-hoc ikili karşılaştırmada “Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan” ile anlamlı fark saptandı; ^cPost-hoc ikili karşılaştırmada “Kolonize” ile anlamlı fark saptandı; ^dPost-hoc ikili karşılaştırmada “Non-Fungal” ile anlamlı fark saptandı

Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan 28 hastanın %78,6’sı flukonazol, %10,7’si kaspofungin, %7,1’i anidulafungin ve %3,6’sı Amfoterisin B kullanıyordu. Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan hastaların antifungal kullanım süresi ortancası 7.5 (IQR:5) gündü (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan hastaların kullandıkları antifungal ajan ve kullanım süresi

	n (%)	Kullanım Süresi (gün) medyan (IQR)
Kullanılan Antifungal Ajan, n (%)		
Flukonazol	22 (78.6)	7.5 (6)
Kaspofungin	3 (10.7)	9.0 (-)
Amfoterisin B	1 (3.6)	5
Anidulafungin	2 (7.1)	7.5 (-)
Mikafungin	0	-----
Vorikonazol	0	-----
Posakonazol	0	-----
TOPLAM	28 (100)	7.5 (5)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Interquartilerange;

Kandidemisi olan 19 hasta dışlandığında, sadece idrarda üremesi olan hastaların, antifungal kullanma durumuna göre bazı klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.14**'de sunulmuştur.

Kandidemisi olmayıp sadece idrarda üremesi olan hastalardan antifungal kullanan ve kullanmayanlar arasında örnek alınan tarihteki CRP ve prokalsitonin değerleri, YBÜ'de ve hastanede yatış süresi, YBÜ ve hastane sonrası mortalite durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Kandidürisi olan hastalarda antifungal kullanan ve kullanmayanların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

	Antifungal kullananlar (n=28)	Antifungal kullanmayanlar (n=39)	p
Örnek alın tarihinde CRP, medyan (IQR)	80.6 (127,4) (n=26)	80.8 (99,5) (n=36)	0.963 ^a
Örnek alın tarihinde prokalsitonin, medyan (IQR)	0.8 (2,0) (n=26)	0.7 (4,5) (n=36)	0.554 ^a
YBÜ yatış süresi (gün)	11.0 (19)	9.0 (12)	0.161 ^a
Hastane yatış süresi (gün)	37.0 (24)	31.0 (32)	0.186 ^a
YBÜ mortalitesi	10 (35,7)	9 (23,1)	0.258 ^b
Hastane mortalitesi	10 (35,7)	12 (30,8)	0.671 ^b

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartilerange;^aMann-Whitney U Testi ^bPearson Ki-Kare Testi

C.albicans ve non-*albicans Candida* üremesi olan hastalar arasında kullanılan antifungal ajanların dağılımı **Tablo 4.15**'te sunulmuştur.

Candida spp. üremesi olan hastalardan *C.albicans* türünün ürediği 80'inin %30,0'ı flukonazol, %12,5'i kaspofungin, %1,3'eri ise Amfoterisin B, anidulafungin ve mikafungin kullanıyordu. *C.albicans* dışında diğer kandida türlerinin ürediği 73 hastanın %20,5'inde flukonazol, %16,4'ü kaspofungin, %5,5'i Amfoterisin B, %8,3'ü anidulafungin ve %1,4'ü mikafungin kullanıyordu. *C.albicans* üremesi olanlarla *albicans* dışındaki diğer kandida türlerinden herhangi biri üreyen hastalar arasında kullanılan antifungal ajan açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15. Antifungal tedavi alan *C.albicans* ve non-*albicans Candida* üremeleri olan hastaların kullandığı antifungal ajanların dağılımı

	<i>C.albicans</i> (n=80)	<i>Non-albicans Candida</i> (n=73)	p
	n (%)	n (%)	
Kullanılan Antifungal Ajan			
Flukonazol	24 (30.0)	15 (20.5)	0.180 ^a
Kaspofungin	10 (12.5)	12 (16.4)	0.488 ^a
Amfoterisin B	1 (1.3)	4 (5.5)	0.193 ^b
Anidulafungin	1 (1.3)	6 (8.3)	0.054 ^b
Mikafungin	1 (1.3)	1 (1.4)	1.000 ^b

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; ^bFisher'in Kesin Testi

Aspergillus spp. üremesi olan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri **Tablo 4.16'** da sunulmuştur.

Tablo 4.16. *Aspergillus spp.* üremesi olan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

	(n=9)
Yaş (yıl), medyan (IQR)	77.0 (39.0)
Kadın Cinsiyet, n (%)	22.0 (3.0)
APACHE II, ortalama±SD	23.0±4.7
SOFA, medyan (IQR)	6.0 (6.0)
Üreme Yeri, n (%)	
DTA	8 (88.8)
Kateter ucu	1 (11.1)
Abse	0
Ek Hastalıklar ve risk faktörleri#, n (%)	
KC hastalığı	0
DM	1 (11.1)
KOAH	4 (44.4)
İmmünsüpresif tedavi	1 (11.1)
YBÜ' de iken steroid tedavisi	1 (11.1)
YBÜ öncesi steroid tedavisi	1 (11.1)
KHN	1 (11.1)
Nötropeni	5 (55.6)
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (IQR)	56.0 (81.0)
Hastane yatış süresi (gün), medyan (IQR)	58.0 (79.0)
YBÜ mortalitesi, n (%)	7 (77.8)
Hastane mortalitesi, n (%)	8 (88.9)
Tedavi	
Kesin	0
Olası	2 (22,2)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; IQR: Interquartilerange; #Bir hastada birden fazla ek hastalık/risk faktörü mevcuttur, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır

5. TARTIŞMA

Fungal infeksiyonlar son birkaç dekada hızla artış göstermektedir (86). *Candida* türlerine bağlı infeksiyonların YBÜ’lerde 3.sıklıkta görülürken bu infeksiyonlar %47 oranla mortalite ile ilişkilidir (87). İnvaziv kandida infeksiyonlarının gelişmesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kan dışı vücut bölgelerinden *Candida spp.* izolasyonu, hemodiyaliz, pankreatit, TPN ve steroid ya da başka bir immünesüpresif ajan kullanımı gibi pek çok risk faktörü tanımlanmıştır (88). Yeni antifungal ajanlara ve ileri düzeyde gelişen bakıma rağmen, kandidemi, aşırı artmış tıbbi maliyet, önemli mortalite ve hastanede uzun süreli yatış ile ilişkilidir (89). Fungal üremesi olan hastalarda sıklık olarak *C. albicans*’tan *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* gibi non-*albicans Candida* türlerine geçiş belirtilmektedir. (90).

Dokuz yüz elli altı fungal üremenin değerlendirildiği EPCAN çalışmasında YBÜ’lerde fungal üremeler arasında *Candida spp.* oranı %94,1 ile ilk sırada yer almaktadır (91). Yakın tarihli üniversitemiz bünyesinde nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında kandidemilerin değerlendirildiği bir tez çalışmasında *C.albicans* %50,7 oranı ile izlenmektedir (92). Bizim çalışmamızda *Candida* suşları yüksek oranla en sık görülen fungal etkenlerdir. *C.albicans* ilk sırada yer alırken *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* bunu takip etmektedir. *C.albicans* ve non-*albicans Candida* oranları literatürlere uygun olarak birbirlerine yakındır. *C.glabrata*’nın yıllar içerisinde artışı dikkat çekmektedir. Bu artışın 2017 ve 2018 yıllarında *C.glabrata* üremesi saptanan hastalarda daha fazla TPN kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

YBÜ’müze 2017 yılında hasta yatak sayısının ve görevli hemşire sayısının artışı ile daha fazla hasta kabulü oldu. Buna bağlı olarak 2017 yılında ortalamanın çok üzerinde *Candida spp.* üremesi tespit edildi. Hastaların demografik özelliklerine bakıldığı zaman YBÜ’de uzun kalış sürelerinin saptandığı, bunun hastalık ciddiyetleri ile ilişkili olduğu ayrıca uzun yatış nedeni ve antibiyotik kullanımı

nedeni ile hastaların kolonize olma ve sonrasında infeksiyon gelişimi riskinin arttığı düşünülebilir.

İnvaziv kandidiyazis ihtimali yüksek olan komorbiditeleri yüksek, klinik olarak septik tabloda olan hastalarda kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak antifungal tedavi başlanmaktadır, bu hastaların bir kısmında sadece DTA ya da idrarda fungal üreme bildirilmiş, klinik olarak fungal infeksiyon düşünülmeyen hastaların antifungal tedavisi kesilmektedir. Bu yüzden istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açabileceği düşünülerek DTA ya da balgam üremesinde fungal üremesi olup, antifungal tedavi başlanan hastalar istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Hiç bir hastada DTA üremesi tek başına fungal infeksiyon etkeni olarak kabul edilmemektedir.

Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada çeşitli YBÜ'lerde takip edilen kolonize hastaların %11,9'unda kandidemi gelişmiştir (93). Çalışmamızda kolonizasyon sonrası kandidemi gelişme oranı %12 tespit edildi. Kolonize hastaların ileride invaziv kandidiyazis riskleri göz önüne alınarak YBÜ'de takipleri daha dikkatli yapılmalıdır.

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, *C.parapsilosis*'e bağlı kandidemilerin arttığını göstermektedir (45, 94). Çalışmamızda *C.parapsilosis* kandidemilerde ilk sırada yer almaktadır. Tespit ettiğimiz 11 tane *C.parapsilosis* nedeni ile kandidemi gelişen hastanın 5 tanesi diğer YBÜ'lerden, 3 tanesi Acil Servisten, 1 tanesi Nefroloji kliniğinden, 2 tanesi de dış merkezli uzun süre yatış sonrası ek problemleri nedeni ile İç Hastalıkları YBÜ'ye kabul edilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 5 tanesinde ilk 72 saatte üreme saptandığı için kandidemi nedeninin kabul ettiğimiz servislerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

C.parapsilosis cildi yaygın olarak kolonize eder. Sağlık çalışanlarından *C.parapsilosis*'in elle taşınması ile hastaların infeksiyonları arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle el hijyeni, *C.parapsilosis* infeksiyonu salgınının önlenmesinde önemli bir rol oynar (95, 96). YBÜ'de

enfeksiyon kontrol komitesi verilerine göre el hijyen oranı 2017 yılında %50,5 ile %62,8 arasında değişmektedir. Üniversitemiz bünyesinde servislerde ise el hijyen oranı tespiti çalışma döneminde yapılamamaktaydı. Ancak el hijyeni uyum oranının servislerde de düşük olduğu öngörülmektedir. Bu durum uzamış hastane yatışı, çoklu antibiyotik kullanımı gibi nedenler yanı sıra *C.parapsilosis* enfeksiyonlarının sıklığında önemli bir neden olarak ayrıca düşünülebilir. *C.parapsilosis* nedeni ile kandidemisi saptanan 11 hastanın 8'inde kateter ilişkili üreme, 3 tanesinde ise kan perifer kaynaklı üreme tespit edildi.

Artan *C.parapsilosis* enfeksiyonlarının görülme sıklığı, organizmanın nutrisyon   zeltlerinde büyüme kabiliyeti ve biyofilm oluşturmaya eğilimi, intravasküler cihazların ve protez malzemelerin kolonizasyonuna yol açan çeşitli risk faktörlerine bağlanmıştır (97, 98). Bizim  alışmamızda *C.parapsilosis*  remesine bağlı kandidemi gelişen hastaların 1 tanesi hariç hepsinde SVK vardı, bu da *C.parapsilosis*  remelerine açıklayacak bir parametre olarak düşünülmektedir.

C.parapsilosis nedeni ile kandidemi gelişen hastaların %72'si örnek alındığı sırada septik şok ile takip ediliyordu. Enfeksiyonun SVK ilişkili olması nedeni ile erken dönemde septik şok gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Prokalsitonin değerinin <2.00 ng/ml altında olması kandidemi ve bakteriyemi arasındaki erken ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği belirtilen bulgulardan biridir (99). Mevcut çalışmada da kandidemili hastalarda ortalama prokalsitonin değeri literatür ile uyumlu olarak 1.5 ng/ml olarak saptandı.

2018 yılında Al-Dorzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kandidemi gelişme şüphesi olan hastaların %42,9'una ampirik olarak antifungal tedavi başlandığı ve kaspofunginin en sık kullanılan ajan olduğu görüldü (100). Çalışmamızda kandidemi saptanan hastalardan %68,4' ne kan kültürü sonucu raporlanmadan önce klinik ve laboratuvar veriler göz önüne alınarak antifungal tedavi başlandı. Ampirik ya da hedefe yönelik tedavi başlanan hastaların APACHE II ve SOFA skorlarında, mortalitelerde ve yatış sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Kandidemi gelişen hastalarda erken antifungal tedavi başlamasının mortaliteyi azalttığı, kalış sürelerini

kısalttığı bilinmektedir. Çalışmada anlamlı fark saptanamamasının kandidemi gelişen hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

ESCMID ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2016 kılavuzları invaziv kandidiyazis için ilk basamak tedavide artık flukonazol kullanımını önermemekle beraber ekinokandinlerin birinci basamak ampirik tedavi olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir (4, 101). Kaspofungin önceliğinin literatürler ve güncel kılavuzlar ile uyumlu olarak kandidemili septik hastalarda YBÜ’de uygulandığı görülmüştür.

De-eskalasyon’un YBÜ’de güvenli bir tercih olduğu, öte yandan tanı zamanında uygun olmayan tedavinin YBÜ’de mortaliteyi ve yatış süresini uzattığı belirtilmektedir (102). Baiilly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kandidemik hastalarda de-eskalasyon oranı %22 olarak saptanmaktadır (102). Bizim çalışmamızda kandidemi saptanan hastalarda de-eskalasyon oranı %22 tespit edilerek literatürler ile uyumlu bulundu.

Jordà- Marcos ve ark. larının kandidemili hastalarda yaptığı bir çalışmada YBÜ’de mortalite %54 saptanırken, YBÜ’ye herhangi bir nedenle yatışı gerçekleşen kandidemisi olmayan hastaların mortalite oranı ise %29,4 tespit edildi (103). Bizim çalışmamızda kandidemili hastalarda YBÜ mortalite oranı %52,6, fungal üremesi olmayan hastalarda ise %23,8 saptandı. Kandidemili hastalarda fungal üremesi olmayan hastalara göre APACHE II skorları, YBÜ’de yatış süreleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Mortalite oranının, YBÜ’de yatış süresinin ve APACHE II skorunun kandidemili hastalarda yüksek olması, hastalık şiddeti kadar eşlik eden risk faktörlerinin ve komorbid durumlarında fazla olmasından kaynaklı olabilir.

Kandidemisi olan ve kandidemisi olmayan *Candida spp.* üremesi bildirilen hastaların Kandida skorları arasında çok değişkenli analizde anlamlı farklılık tespit edildi. Kandida skoru’nun invaziv kandidiyazis riskini belirlemede önemli bir parametre olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda da bu kapsamda Kandida skoru kandidemili hastalarda yüksek saptanmıştır.

Kandidüri nedeni ile antifungal tedavi alan 28 hastada %78,6 oranla en sık flukonazol tedavisi başlanmış olup bunu %10,7 oranla kaspofungin izlemektedir. Kaspofungin idrar atılımının minimal olması nedeniyle uygun bir seçenek kabul edilmemektedir. Ancak bu tarz uygun olmayan tedavi benzer şekilde literatürde de bildirilmektedir (104). Bu durumun aşılması için tedavi kılavuzları konusunda farkındalık yaratılmasının uygun olacağı düşünülebilir.

İA, YBÜ’lerde en sık karşılaşılan ikinci invaziv fungal infeksiyon nedenidir. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında ve solid organ nakillilerde baskın olarak bildirilmesine rağmen, YBÜ’lerde İA giderek daha fazla rapor edilmektedir (105). Son yapılan çalışmalar nötropenik olmayan hastalarda İA gelişimi için geleneksel olarak kabul edilen risk faktörleri haricinde farklı etkenlerin olduğunu belirtmektedir. Bunlar arasında KOAH, glukokortikoid tedavisi gerektiren konnektif doku hastalıkları, dekompanse karaciğer sirozu gibi hastalıklar yer almaktadır (7).

Bizim çalışmamızda 9 hastada *Aspergillus* suşu tespit edildi. Bu üremelerin büyük çoğunluğu DTA’da saptandı. Non-nötropenik hastalarda risk faktörü olduğu bilinen KOAH tanısı hastaların yaklaşık olarak yarısında mevcuttu. KOAH hastalarının %75’i non-nötropenik, %50’si ise inhale steroid tedavisi almaktaydı. *Aspergillus spp.* üremesi saptanan hastaların YBÜ ve hastane mortalite oranları *Candida spp.* üremelerine göre yüksek saptandı. Tanıda önemli bir yeri olan b-D-glukan ve *Aspergillus* PZR, kitleri olmadığı için *Aspergillus* üremesi olan hastalarda bakılamamıştır. Bassetti ve arkadaşlarının 2014 yılında belirlemiş olduğu nötropenik olmayan İA tanısı için klinik algoritmada hastalar kesin ve olası olarak ayrılmışlardır. Olası kriterlerde DTA’da üreme, görüntüleme yöntemleri klinik semptomlar ve altta yatan hastalıklar yer almaktadır (7). Literatür bilgisine uyan bütün kriterleri karşılayan 2 hastamız enfekte kabul edilmiş olup vorikonazol tedavisi başlanmıştır.

6. SONUÇLAR

Fungal infeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde sık görülen nozokomiyal infeksiyonlar arasındadır. Semptomların özgül olmayışı, kültürde üremenin geç olması, eş zamanlı bakteriyel infeksiyon 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.

Fungal üremelerin sıklığının ve türlerinin saptanması, fungal infeksiyonların özelliklerinin belirlenmesi, literatürde kullanılması önerilen Kandida risk skorlama sistemlerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi için 2016-2018 yılları arasında fungal üremesi saptanan hastaların retrospektif olarak taranması planlanmıştır. Bu çalışmada:

1. Fungal üremesi olan hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri değerlendirilmiş olup solunum sistemi kaynaklı problemler en sık yatış nedeni olarak tespit edildi, YBÜ yatışı sırasında en sık görülen ek hastalık ise renal hastalık olarak belirlendi.
2. Fungal üremeler arasında en sık görülen suş *C.albicans* olarak belirlendi. Özellikle *C. glabrata*'da belirgin olmak üzere non-*albicans Candida* suşlarının görülme sıklığında artış saptandı.
3. Kandidemisi olan, kandidürisi nedeniyle antifungal başlanan ve kolonize kabul edilen hastaların post-hoc ikili karşılaştırmalarında YBÜ ve hastane yatış süreleri, YBÜ'de yatışı olan fakat fungal üremesi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
4. Çok değişkenli analizde kandidemik ve non-kandidemik hastalar karşılaştırıldığında Kandida skoru kandidemi grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı.

5. Kandidemisi olan hastalarda en sık kullanılan antifungal ajan kaspofungin, ortalama antifungal kullanım süresi 15 gün olarak tespit edildi.

6. Kandidemi grubunda hastaların %57,9'unda *C.parapsilosis* üremesi saptanmış olup en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. *C.parapsilosis* üremesi olan kandidemi vakalarında septik şok olması anlamlı derecede diğer üremelere göre yüksek saptandı.

7. Örnek alınma sırasında uygun antifungal eklenen kandidemili hastalar ile rapor tarihinde uygun antifungal başlanan kandidemili hastalar karşılaştırıldığında; APACHE II ve SOFA skorları, YBÜ'de ve hastanede yatış süreleri ve mortaliteleri arasında anlamlı farklılık saptayamadık.

8. *Aspergillus spp.* üremeleri tespit edilen non-nötropenik hastalarda KOAH sıklığı ile beraber inhaler steroid kullanımı göze çarpmaktadır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için, bazı hastaların verilerine ulaşılmasında sıkıntı yaşanmıştır. Hastaların eş zamanlı bakteriyel üremeleri değerlendirilememiştir. Her fungal ajanda ADT çalışılmamış olması, ADT çalışılan hastalarda ekinokandin duyarlılığının çalışılmaması, YBÜ'de yatan hastaların duyarlılık ve direnç oranlarının tam olarak belirlenememesine neden olmuştur.

Yoğun bakımda fungal infeksiyonlar sık görülmesine rağmen, çoğu zaman infeksiyon kolonizasyon ayırımı yapılmasında zorluklar yaşanmaktadır. Yoğun bakım hastalarında ayırımın hızlı yapılabilmesi ve tedavinin daha erken dönemde başlanabilmesi ile morbidite, mortalite ve yatış sürelerinde azalma sağlanabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN HASTALARDA FUNGAL ÜREMELERİN VE İNFEKSİYONLARIN İNSİDANSI, MİKROBİYOLOJİK PROFİLİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yoğun bakım hastalarında görülen fungal infeksiyonlar, sıklığı giderek artan mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Kolonizasyon/infeksiyon ayırımı yapılması ve antifungal tedavinin erken başlaması için kandida kolonizasyon indeksi, kandida skoru ve Ostrosky Klinik Tahmin Kuralı gibi skorlamalar geliştirilmiştir. Bu çalışma İç Hastalıkları YBÜ’de fungal üremelerin ve infeksiyonların sıklığının ve etkenlerin türlerinin saptanması, literatürde kullanılması önerilen Kandida risk skorlama sistemlerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2016 – 1 Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilmiş olan hastalar geriye dönük olarak taranmış olup, hastaların demografik özellikleri, klinik ve radyolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonlanımları yanı sıra, üreyen fungal ajanların da özellikleri oluşturulan veri tabanına kaydedilmiştir.

Çalışma dönemi içerisinde YBÜ’de yatışı süresince alınan kültürlerinde fungal üremesi tespit edilen 179 hasta ve bu hastaların 384 farklı fungal üremeleri çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri belirlenmiş olup solunum sistemi problemleri/hastalıkları en sık yatış nedeni olarak tespit edildi, YBÜ yatışı sırasında en sık görülen ek hastalık ise kronik böbrek hastalığı olarak tespit edildi. Fungal üremeler arasında en sık görülen suş *C.albicans* olarak belirlendi. Özellikle *C. glabrata*’da belirgin olmak üzere, non-*albicans Candida* suşlarının görülme sıklığında yıllar içinde artış saptandı.

Kandidemisi olan, kandidürisi olan ve antifungal başlanan ve kolonize hastaların post-hoc ikili karşılaştırmalarında yoğun bakım ve hastane yatış süreleri, yoğun

bakım ünitesinde yatışı olan fakat fungal üremesi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Kandidemi grubunda hastaların %57.9'unda *C.parapsilosis* üremesi saptanmış olup en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. *C.parapsilosis* üremesi olan kandidemi vakalarında septik şok olması anlamlı derecede diğer üremelere göre yüksek saptandı. Sadece *C.parapsilosis* üremelerinde hastaların anamnezinde KOAH, solid tümör ve KHN bulunmaktadır.

Kandidemisi olan hastalarda en sık kullanılan antifungal ajan kaspofungin, ortalama antifungal kullanım süresi 15 gün olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde kandidemik ve non-kandidemik hastaların karşılaştırılmasında Kandida skoru kandidemi grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı.

YBÜ'de fungal infeksiyonlar önemli bir sorundur. Non-*albicans Candida* suşları görülme oranı giderek artmaktadır. *C.parapsilosis* suşları kandidemi etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. SVK kullanımı, septik şok ve el hijyeni *C. parapsilosis* kandidemisinde risk faktörleridir. Diğer fungal nedenlerinde YBÜ'de infeksiyon etkenleri olarak görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Kandidemi, *C.parapsilosis*, Kandida skor

ABSTRACT

INCIDENCE, MICROBIOLOGICAL PROFILE AND CLINICAL FEATURES OF FUNGAL GROWTH AND INFECTIONS IN PATIENTS FOLLOWED IN INTERNAL MEDICINE INTENSIVE CARE UNIT

Fungal infections occurring in intensive care unit patients are increasingly more common causes of mortality and morbidity. In order to distinguish colonization/infection and to start antifungal treatment early, various scoring systems such as Candida colonization index, candida score and Ostrosky clinical guess rule have been developed. The aim of the present study was to determine the frequency of fungal infections and species of agents in Internal medicine ICU, and to evaluate the results obtained from candida risk scoring systems recommended to be used in the literature .

Patients who have been followed in Internal Diseases Intensive Care Unit of Ankara University Faculty of Medicine , Ibni Sina Hospital, were reviewed retrospectively and demographic characteristics of the patients, their clinical and radiological features, treatment administered, and their outcome as well as the characteristics of the growing fungal agents were recorded in data base .

179 patients with fungal growth in their cultures obtained during admission to ICU within the study period and 384 different fungal growths occurring in these patients were included in the present study. In the present study, descriptive and clinical characteristics were determined and the most common cause of admission to ICU was found to be respiratory system problems/diseases. The most common additional disease occurring during ICU admission was established to be chronic renal disease. The most common strain among fungal growths was established to be *C.albicans* .The occurrence of , non-*albicans Candida* strains, especially *C. glabrata*, increased over years.

In post-hoc two by two comparisons between patients with candidemia, and with candiduria, those in who antifungal treatment was initiated and and who are colonized, duration of admission to ICU and total duration of hospitalization were found to be significantly longer than those of patients who were admitted to ICU but did not have any fungal growth.

In patients in candidemia groups, *C.parapsilosis* species was found at the rate of 57.9%, being the most common agent. In candidemia cases with *C.parapsilosis* species, the rate of septic shock was found to be significantly higher than other agents. Patients history included COPD, solid tumor and stem cell transplantation only in *C.parapsilosis* species.

The most commonly used antifungal agent in patients with candidemia was established to be caspofungin, and mean duration of antifungal use 15 days. In multi variable analysis, in the comparison of candidemic and non candidemic patients, candida score was found to be significantly higher in candidemia group.

In the ICU, fungal infections are an important problem. The incidence of non-*albicans Candida* strains is increasing. *C. parapsilosis* species has an important place in the etiology of candidemia. The use of CVC, septic shock and hand hygiene are risk factors in *C. parapsilosis* candidiasis. Other fungal causes should be considered as infectious agents in the intensive care unit.

Key words: Candidemia, *C.parapsilosis*, candida score

KAYNAKLAR

1. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROBACT study. *Critical care* (London, England). 2016;20:53.
2. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Critical care* (London, England). 2016;20(1):125.
3. Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Critical care* (London, England). 2015;19:7.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62(4):e1-50.
5. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2014;19(1):1085-119.
6. Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC infectious diseases*. 2015;15:205.
7. Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giaratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Critical Care*. 2014;18(4):458.
8. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(4):e1-e60.

9. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infectious disease clinics of North America*. 1997;11(2):479-96.
10. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
11. Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008;29 Suppl 1:S41-50.
12. Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, Merrill-Bell A, Nicholson M, Villaruel E. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. *Dynamics (Pembroke, Ont)*. 2002;13(1):17-20, 2-4; quiz 5-6.
13. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
14. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *The Journal of infectious diseases*. 1993;167(5):1247-51.
15. Esfahani BN, Basiri R, Mirhosseini SMM, Moghim S, Dolatkhah S. Nosocomial Infections in Intensive Care Unit: Pattern of Antibiotic-resistance in Iranian Community. *Advanced biomedical research*. 2017;6:54.
16. Bajwa S, Kulshrestha A. Fungal infections in intensive care unit: challenges in diagnosis and management. *Annals of medical and health sciences research*. 2013;3(2):238.
17. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida*

- species infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(3):613-8.
18. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(4):628-38.
 19. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 2005;33(9):1928-35; quiz 36.
 20. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Critical care medicine*. 2006;34(4):1216-24.
 21. Sherris Medical Microbiology. 7th ed. ed. New York 2017.
 22. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY*. 2017;8(3):85-90.
 23. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Annals of surgery*. 1994;220(6):751-8.
 24. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):813-22.
 25. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive care medicine*. 2014;40(10):1429-48.
 26. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KR, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2014;18(10):682-8.

27. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Critical care medicine*. 2006;34(3):730-7.
28. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *The Journal of hospital infection*. 2015;89(4):302-8.
29. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses*. 2011;54(1):46-51.
30. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(1):7-15.
31. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *The Journal of Microbiology*. 2005;43(1):65-84.
32. Mokaddas E, Khan Z, Ahmad S, Nampoory M, Burhamah M. Value of (1-3)- β -d-glucan, Candida mannan and Candida DNA detection in the diagnosis of candidaemia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(10):1549-53.
33. Ahmad S, Khan Z. Invasive candidiasis: a review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. *Indian journal of medical microbiology*. 2012;30(3):264.
34. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. 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. *Critical care*. 2010;14(6):R222.
35. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(2):665-70.
36. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with

- suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(4):1285-8.
37. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):97.
 38. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2005;31(11):1479-87.
 39. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):533-42.
 40. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(12):1739-46.
 41. de Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32:S167-S71.
 42. Bassetti M, Leon C, Timsit JF. Are prophylactic antifungals in highly colonized patients safe and effective? : Springer; 2015.
 43. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Current opinion in infectious diseases*. 2006;19(6):551-6.
 44. Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(11):1671-8.
 45. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002–2012. *Emerging infectious diseases*. 2017;23(1):7.

46. Pilimis B, Thepot-Seegers V, Angebault C, Weiss E, Alaabouche I, Bougnoux M-E, et al. Could we predict airborne *Aspergillus* contamination during construction work? *American journal of infection control*. 2017;45(1):39-41.
47. SEZER BE, ARMAN D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal Enfeksiyonlar.
48. Tong KB, Lau CJ, Murtagh K, Layton AJ, Seifeldin R. The economic impact of aspergillosis: analysis of hospital expenditures across patient subgroups. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(1):24-36.
49. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M, Mattson D, Bowden RA. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clinical infectious diseases*. 1996;22(3):521-4.
50. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(suppl_3):S436-S44.
51. Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin-review of the literature. *European journal of medical research*. 2011;16(4):145.
52. Weinberger M, Elattar I, Marshall D, Steinberg SM, Redner RL, Young NS, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine*. 1992;71(1):24-43.
53. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1091-100.
54. Doligalski CT, Benedict K, Cleveland AA, Park B, Derado G, Pappas PG, et al. Epidemiology of invasive mold infections in lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(6):1328-33.
55. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without

- malignancy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(6):621-5.
56. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. Clinical infectious diseases. 2008;46(12):1813-21.
57. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology. Annals of hematology. 2003;82(2):S141-S8.
58. Halliday C, Hoile R, Sorrell T, James G, Yadav S, Shaw P, et al. Role of prospective screening of blood for invasive aspergillosis by polymerase chain reaction in febrile neutropenic recipients of haematopoietic stem cell transplants and patients with acute leukaemia. British journal of haematology. 2006;132(4):478-86.
59. Hsu JL, Ruoss SJ, Bower ND, Lin M, Holodniy M, Stevens DA. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. Critical reviews in microbiology. 2011;37(4):277-312.
60. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clinical Infectious Diseases. 2005;41(9):1242-50.
61. Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of Platelia™ Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. American Journal of Transplantation. 2004;4(5):796-802.
62. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1→ 3)-β-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(10):3450-3.

63. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, De Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2012;119(8):1831-7.
64. Siddiqui A, Bashir S, Shah AA, Sajjad Z, Ahmed N, Jooma R, et al. Diagnostic MR imaging features of craniocerebral Aspergillosis of sino-nasal origin in immunocompetent patients. *Acta neurochirurgica*. 2006;148(2):155-66.
65. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
66. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin b as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clinical infectious diseases*. 2007;44(10):1289-97.
67. Petraitis V, Petraitiene R, Hope WW, Meletiadis J, Mickiene D, Hughes JE, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlations of the concentration-and dose-dependent interactions between anidulafungin and voriconazole by Bliss independence drug interaction analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(6):2382-91.
68. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(12):1373-82.
69. Hoenigl M, Krause R. Antifungal therapy of aspergillosis of the central nervous system and *Aspergillus* endophthalmitis. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(20):3648-68.

70. Moreira A, Silva D, Ferreira AR, Delgado L. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44(10):1210-27.
71. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(1):143-7.
72. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
73. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, Kneale M, Richardson M, Soon SY, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence-a National Centre's experience. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2013;8(1):180.
74. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003;124(6):2143-7.
75. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *Journal of computer assisted tomography*. 2002;26(3):330-4.
76. TANYEL E, GÜNGÖR L, SARIKAYA H, TÜLEK N, LEBLEBİCİOĞLU H. YAYGIN KRİPTOKOK İNFEKSİYONU OLAN AIDS OLGUSU. 2006.
77. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(1):96-128.
78. Ruiz IC, Salavert ML. The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century. *Revista iberoamericana de micologia*. 2018;35(4):217-21.

79. Aliouat-Denis C-M, Chabé M, Demanche C, Viscogliosi E, Guillot J, Delhaes L, et al. Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. Infection, Genetics and Evolution. 2008;8(5):708-26.
80. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. New England Journal of Medicine. 2001;344(3):168-74.
81. Murray PR BE, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Mycology. In: Başustaoğlu A, editor. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. ed. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. p. 2256.
82. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clinical microbiology reviews. 2007;20(4):695-704.
83. Kalkanci A, Sugita T, Arikan S, Yucesoy M, Ener B, Otag F, et al. Molecular identification, genotyping, and drug susceptibility of the basidiomycetous yeast pathogen Trichosporon isolated from Turkish patients. Medical mycology. 2010;48(1):141-6.
84. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. Journal of clinical microbiology. 2005;43(4):1818-28.
85. Toriumi Y, Sugita T, Nakajima M, Matsushima T, Shinoda T. Antifungal pharmacodynamic characteristics of amphotericin B against Trichosporon asahii, using time-kill methodology. Microbiology and immunology. 2002;46(2):89-93.
86. Singh T, Kashyap AK, Ahluwalia G, Chinna D, Sidhu SS. Epidemiology of fungal infections in critical care setting of a tertiary care teaching hospital in North India: a prospective surveillance study. mortality. 2014;1:2.
87. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Therapeutics and clinical risk management. 2014;10:95.

88. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2007;26(4):271-6.
89. Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007;41(4):568-73.
90. Sandhu R, Dahiya S, Sayal P, Budhani D. Increased role of nonalbicans *Candida*, potential risk factors, and attributable mortality in hospitalized patients. *Journal of Health Research and Reviews*. 2017;4(2):78.
91. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León M, Nolla J, Jordá R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2009;28(3):233-42.
92. AYHAN M. NON-NÖTROPENİK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KANDİDA KOLONİZASYONU VE ENFEKSİYONU AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. ANKARA: ANKARA ÜNİVERSİTESİ 2015.
93. ERGİN F, TÜLEK NE, YETKİN MA, BULUT C, ORAL B, ERTEM GT. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda *Candida* Kolonizasyonunun Değerlendirilmesi ve Kolonizasyon İndeksinin Kullanılması. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(2):305-17.
94. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(12):2880-6.
95. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4468-72.

96. Lin H-C, Lin H-Y, Su B-H, Ho M-W, Ho C-M, Lee C-Y, et al. Reporting an outbreak of *Candida pelliculosa* fungemia in a neonatal intensive care unit. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013;46(6):456-62.
97. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela J, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(11):1676-82.
98. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2012;36(2):288-305.
99. Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, Furfaro E, Spadaro M, Losito AR, et al. Combined use of serum (1, 3)- β -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Critical Care*. 2017;21(1):176.
100. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, Aldabbagh T, Toledo A, Ntinika P, et al. Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study in Two Tertiary Care Centers. *Journal of intensive care medicine*. 2018:0885066618767835.
101. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2017;43(9):1225-38.
102. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive care medicine*. 2015;41(11):1931-40.
103. Jordà-Marcos R, Álvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007;50(4):302-10.

104. Jacobs DM, Dilworth TJ, Beyda ND, Casapao AM, Bowers DR. Overtreatment of asymptomatic candiduria among hospitalized patients: a multi-institutional study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(1):e01464-17.
105. Durga CS, Gupta N, Soneja M, Bhatt M, Xess I, Jorwal P, et al. Invasive fungal infections in critically ill patients: A prospective study from a tertiary care hospital in India. *Drug discoveries & therapeutics*. 2018;12(6):363-7.

