T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

KANDİDEMİ OLGULARINDAN İZOLE EDİLEN *CANDİDA'LARDA* ANTİFUNGAL DİRENÇ VARLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İpek Kuzucuoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

KANDİDEMİ OLGULARINDAN İZOLE EDİLEN *CANDİDA'LARDA* ANTİFUNGAL DİRENÇ VARLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İpek Kuzucuoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seniha Şenbayrak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini meslek aşkı ile paylaşarak farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan, güler yüzü ve zarafetiyle her daim yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Nurgül Ceran'a,

İçtenliğiyle her zaman kendimi çok yakın hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden sürekli yararlandığım, tez yazım sürecim boyunca değerli katkılarını, sabrını ve ilgisini benden esirgemeyen, her zaman destek olan kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Seniha Şenbayrak'a,

Uzmanlık sürecinin her aşamasında bizlere bilgi ve tecrübelerini cömertçe sunan, asistan eğitimi için sürekli fırsatlar yaratan, her zorlukta yanımızda olan, iyi bir hekim olma yolunda daima örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Serpil Erol'a,

Üzerimdeki emeği ve destekleri için minnettar olduğum, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Asuman İnan'a,

Tez yapım ve yazım aşamasında her türlü desteğini ve bilgisini büyük bir özveriyle paylaşan, mikrobiyolojiye yaklaşımı ve deneyimleriyle ufkumu genişleten sevgili mikoloji uzmanımız Dr. Deniz Turan'a,

Zorlu asistanlık sürecini keyifli hale getiren, beraber uyum içinde çalıştığımız, bana branşımı sevdiren ve çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Dostluklarıyla güç aldığım, birlikte keyifle çalıştığımız sevgili hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca her an yanımda olan ve fedakarlıkları ile bugünlere gelmemi sağlayan, tüm başarılarımın mimarı sevgili anne ve babam Yıldız-Ahmet Kuzucuoğlu'na

Hayattaki en büyük şanslarım olan kız kardeşlerim Pınar ve Yağmur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İpek Kuzucuoğlu
İstanbul 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL DİZİNİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TARİHÇE 3
2.2 MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ 4
2.2.1 Genel Özellikler 4
2.2.2 Mantar Hücre Yapısı 4
2.2.3 Mantar Sporları 5
2.2.4. Mantarların Morfolojik Olarak Sınıflandırılması 5
2.2.5 Mantar Enfeksiyonlarının Tanı Yöntemleri 6
2.3. *CANDİDA* TÜRLERİNİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 8
2.3.1. Hücre Yapısı 8
2.3.2. Virülans Faktörleri 9
2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE TÜR DAĞILIMI 10
2.4.1. *Candida* Türleri 12
2.5. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ 14
2.6. İNVAZİV KANDİDİYAZİS RİSK FAKTÖRLERİ 15
2.7. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARI 16
2.7.1. Yüzeyel *Candida* Enfeksiyonları 16
2.7.2. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları 18
2.8. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARININ TANISI 21
2.8.1. Mikroskobik İnceleme 22
2.8.2. Kültür 22
2.8.3. Kültür Dışı Tanı Yöntemleri 25
2.9. ANTİFUNGAL İLAÇLAR 27
2.9.1. Poliyen Antifungaller 27

2.9.2. Azoller 28
2.9.3. Ekinokandinler 29
2.9.4. Antimetabolitler 30
2.10. KANDİDA ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ 30
2.11. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ 31
2.11.1. Dilüsyon Temeline Dayalı Yöntemler 32
2.11.2. Difüzyon Yöntemleri 33
2.11.3. Akımsitometri (Flowcytometry) Temeline Dayanan Yöntemler 34
2.11.4. Ticari Mikrodilüsyon Yöntemleri 34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 35
3.1. TANIMLAR 35
3.2. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ 36
3.3. MİKROBİYOLOJİK TEKNİKLER 36
3.3.1 Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi (SMD) 37
3.4. VERİLERİN ANALİZLERİ 44
4. BULGULAR 44
4.1. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ 61
5. TARTIŞMA 68
6. KAYNAKLAR 79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnvaziv kandidiyazis risk faktörleri

Tablo 2. CLSI önerilerine göre antifungal ilaçların *Candida* türleri için belirlenmiş epidemiyolojik eşik ve klinik direnç sınır değerleri

Tablo 3. Değişkenlerin yaşa göre dağılımları

Tablo 4. Hastaların yattığı servislere göre dağılımı

Tablo 5. Hastaların kliniklere göre dağılımı

Tablo 6. Kandidemili hastaların altta yatan hastalıkları

Tablo 7. Kandidemili hastalarımızda risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 8. Risk faktörlerinin *Candida* türüne göre farklılaşması

Tablo 9. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Tablo 10. Kandidemi olgularında saptanan bakteriyemi etkenlerinin dağılımı

Tablo 11. *Candida* türlerinin dağılımı

Tablo 12. Hastaların yaş aralıklarına göre *Candida* türlerinin dağılımı

Tablo 13. *Candida* türlerinin servislere göre dağılımı

Tablo 14. *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

Tablo 15. *Candida* türlerinin mortaliteye göre dağılımı

Tablo 16. Demografik özelliklerin mortalite ile ilişkisi

Tablo 17. Risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 18. Tedavi görülen servisin mortalite ile ilişkisi

Tablo 19. Kandideminin görüldüğü yıl ve *Candida* türünün mortalite ile ilişkisi

Tablo 20. Lojistik regresyon analizi

Tablo 21. *Candida* izolatlarının MİK aralıkları, $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve antifungal duyarlılıkları

Tablo 22. Yıllara göre antifungal direnç oranları

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. İnvaziv kandidiyazisin patogenezi

Şekil 2. Sıvı mikrodilüsyon plağı (Çalışmadan)

Şekil 3. Bakteriyemi etkenlerinin servislere göre dağılımı

Şekil 4. Yaş aralıklarına göre *Candida* türlerinin dağılımı

Şekil 5. Servislere göre *Candida* türlerinin dağılımı

Şekil 6. Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

AFDT : Antifungal duyarlılık testleri

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALP : Serum alkalen fosfataz

BAL : Bronkoalveoler lavaj

BHI : Beyin kalp infüzyon

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BT : Bilgisayarlı tomografi

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CLSI : Clinical And Laboratory Standards Institute

CRP : C-reaktif protein

DBD : Doza bağımlı duyarlılık

DM : Diabetes mellitus

DNA : Deoksiribonükleik asit

ECV : Epidemiyolojik cut-off noktası

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GİS : Gastrointestinal sistem

HT : Hipertansiyon

HIV : Human immunodeficiency virus

İK : İnvaziv kandidiyazis

IDSA : The Infectious Diseases Society of America

KAH : Koroner arter hastalığı

KDK : Kronik dissemine kandidiyazis

KOH : Potasyum hidroksit

KRY : Kronik renal yetmezlik

KSD : Klinik sınır değer

KT	: Kemoterapi
MALDI-TOF MS	: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MV	: Mekanik ventilasyon
NAC	: *Non albicans Candida*
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
PEG	: Perkütan gastroenterostomi
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik asit
SDA	: Sabouraud dekstroz agar
SMD	: Sıvı mikrodilüsyon
SVK	: Santral venöz kateter
SVO	: Serebrovasküler olay
TPN	: Total parenteral nütrisyon
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonları arasında *Candida* türlerinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada, kandidemi gelişen hastalarda risk faktörleri, epidemiyolojik özellikler ve antifungal direnç profilleri incelenerek, bölgesel epidemiyolojik verilere katkı sağlanması hedeflenmiştir. Ayrıca, kısa sürede etkili antifungal tedavi seçimiyle, kandidemiye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi yataklı servisleri ile yoğun bakım ünitelerinde 1 Ocak 2020- 30 Eylül 2023 tarihleri arasında takip edilen, kan kültürlerinde *Candida* üremesi olan 18 yaş ve üzeri 120 yetişkin hasta ve bu hastalara ait 127 *Candida* izolatı dahil edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar bulguları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak incelendi. İSLAB-2 merkez mikoloji laboratuvarında 127 izolatın tanımlanması MALDI-TOF MS **(**Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry**)** ile, antifungal duyarlılık testi ise prospektif olarak broth mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin ve *Candida* türlerine göre risk faktörlerinin farklılaşmasının analizinde Pearson ki-kare testi ve kontejans tablosunda yer alan hücre büyüklüğü olduğu durumlarda da Fisher'in Kesinlik testi kullanıldı. Demografik değişkenler ve risk faktörlerinin mortaliteye etkisi lojistik regresyon analizi ile tahmin edildi.

Bulgular: Hastaların %53.4'ü (n=64) erkek, %46.6'sı (n=56) kadındı. Yaş aralığı 19-95 olan hastaların ortalama yaşı 66.25±16.12 ve medyan yaşı 68.5 idi. Hastaların çoğu (%56.6) 65 yaş üzerindeydi. Kandidemi vakaları en sık %56.67 oranında yoğun bakım ünitelerinde görüldü. Dahili servisler arasında en sık kandidemi görülen branş iç hastalıkları (%17,5) iken, cerrahi servisler arasında genel cerrahiydi (%11,60). Hastaların %65'inde hipertansiyon, %39.17'sinde diabetes mellitus, %36.67'sinde koroner arter hastalığı, %33.3'ünde solid kanser öyküsü mevcuttu. Risk faktörleri arasında en sık; üriner kateter varlığı (%85.0), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%82.5), santral venöz kateter varlığı (%57.50), mekanik ventilasyon varlığı

(%57.50) ve sepsis (%49.17) yer aldı. Risk faktörlerinin *Candida albicans* ve *non albicans Candida* (*NAC)* türleri arasında diyaliz ($p = 0.036$) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ($p = 0.013$) açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılaştığı izlendi. Kandidemi gelişen olguların %27.55'inde bakteriyemi izlendi. En sık etken gram negatif basillerdi. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (%7.87) ve *Escherichia coli* (%6.29)'ydi. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü olguların %83.4'ünde mevcuttu. En sık meropenem (%48), piperasilin tazobaktam (%40.9), teikoplanin (%28.3) ve seftriakson (%25.1) kullanılmıştı. Son üç ay içerisinde hastaların %30.83'ünde gastrointestinal sistemi içeren cerrahi girişim öyküsü mevcuttu. Tüm izolatlar arasında en sık izole edilen etkenler sırasıyla *C. albicans* (%43.3), *C. glabrata* (%19.6) ve *C. parapsilosis (*%16.5)'di. Kandidemi en sık 2022 yılında izlenirken, tüm yıllarda en sık izole edilen etken *C. albicans'*tı. 2020 yılından 2023 yılına doğru *C. albicans* görülme sıklığının azaldığını, *NAC* türlerinin ise arttığını gözlemledik. Kandidemi ile takip edilen hastaların otuz günlük mortalite oranı %54.16'ydı. *Candida* türlerinde en yüksek mortalite sırasıyla *C. kefyr* (%75), *C. krusei* (%60), *C. albicans* (%54.55), *C. tropicalis* (%53.85), *C. parapsilosis* (%52.38), *C. auris* (%50) ve *C. glabrata'da* (%48) izlendi. Mortalite açısından demografik özellikler ve risk faktörleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş grubu, yıllar ve etkenin *C. albicans* ya da *NAC* olmasının mortalite açısından istatistiksel anlamda farklılaşmadığı, fakat tedavi görülen servis ($p = 0.000$), solid kanser ($p = 0.038$), immünsüpresyon ($p = 0.025$), sepsis ($p = 0.000$), mekanik ventilasyon ($p = 0.000$), üriner kateter varlığı ($p = 0.027$) ve travma/yanık ($p = 0.047$) gibi risk faktörlerinin istatistiksel anlamlılık düzeyinde mortalite açısından farklılaştığı izlendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yaş, kanser, sepsis ve servis mortalite riskini istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkilemektedir. YBÜ ve dahiliye servisinde yatan hastaların mortalite ihtimalinin cerrahi servisindekilere göre daha yüksek olduğu saptandı. *C. albicans* izolatlarının tamamı flukonazol dahil tüm antifungallere karşı duyarlıydı. *C. auris* ve *C. krusei*' nin (intrensek dirençli) tamamı flukonazole karşı dirençliyken, *C. glabrata*'nın tamamı ve *C. parapsilosis*'in %9.5'i flukonazole doza bağımlı olarak duyarlıydı *C. glabtara'*nın %28'i ve *C. krusei'*nin %40'ı posakonazole karşı dirençliyken; *C. glabrata'nın* %20'si vorikonazole karşı dirençli olarak saptandı. *C. parapsilosis'*in %9.5'i vorikonazole

doza bağımlı olarak duyarlıydı. *C. glabrata'*nın posakonazol ve vorikonazole karşı direnç oranlarında yıllara göre düşme görülürken, diğer *Candida* türlerinin antifungallere direnç oranı benzerdi.

Sonuç: Çalışmamızda antifungal direnç profilleri literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda bulunmasına rağmen, 30 günlük mortalite oranımız %54.16'ydı. Bu yüksek mortalite oranı kandidemilerin ciddi bir mortalite riski taşıdığını ve erken tanı ile uygun tedavinin önemini vurgulamaktadır. Kandideminin erken tanınabilmesi için risk faktörlerinin farkında olunması, değiştirilebilir faktörlerin ortadan kaldırılması, epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi ve yüksek riskli hastalara uygun ajanlarla preemptif veya profilaktik tedavi başlanması; mortalitenin azaltılmasına katkı sağlarken, gereksiz tedavileri önleyerek *NAC* enfeksiyonlarını ve antifungal direnç riskini de azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: kandidemi, risk faktörleri, antifungal direnç, broth mikrodilüsyon testi

ABSTRACT

Objective: The prevalence of *Candida* species among bloodstream infections has been increasing. This study aims to contribute to regional epidemiological data by examining risk factors, epidemiological characteristics, and antifungal resistance profiles in patients who develop candidemia. Additionally, it seeks to reduce candidemia-related morbidity and mortality by selecting an antifungal treatment that is effective in a short period.

Materials and Methods: A total of 120 adult patients aged 18 years and over with *Candida* growth in their blood cultures, who were followed up in the inpatient services and intensive care units of Health Sciences University Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center between January 1, 2020, and September 30, 2023, along with 127 *Candida* isolates obtained from these patients, were included in our study. The demographic and clinical characteristics, risk factors, and laboratory findings of the patients were retrospectively reviewed from the hospital information system. The identification of 127 isolates was performed at the ISLAB-2 central mycology laboratory using MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry), and antifungal susceptibility testing was conducted prospectively using the broth microdilution method. The relationships between categorical variables and the differentiation of risk factors according to *Candida* species were analyzed using the Pearson chi-square test, and Fisher's exact test was applied when necessary based on cell size in the contingency table. The effect of demographic variables and risk factors on mortality was estimated using logistic regression analysis.

Results: Of the patients, 53.4% (n=64) were male and 46.6% (n=56) were female. The patients' age ranged from 19 to 95, with a mean age of 66.25±16.12 and a median age of 68.5. The majority of the patients (56.6%) were over the age of 65. Candidemia cases were most commonly observed in the intensive care units, accounting for 56.67%. Among the internal medicine departments, the most common specialty for candidemia was internal medicine (17.5%), while in the surgical departments, it was general surgery (11.60%). Hypertension was present in 65% of the

patients, diabetes mellitus in 39.17%, coronary artery disease in 36.67%, and a history of solid cancer in 33.3% of the patients. Among the risk factors, the most common were the presence of a urinary catheter (85.0%), use of broad-spectrum antibiotics (82.5%), presence of a central venous catheter (57.50%), mechanical ventilation (57.50%), and sepsis (49.17%). It was observed that risk factors significantly differed between *Candida albicans* and *non-albicans Candida (NAC)* species in terms of dialysis (p=0.036) and use of broad-spectrum antibiotics (p=0.013). Bacteremia was observed in 27.55% of the candidemia cases. The most common pathogens were gram-negative bacilli. The most frequently isolated microorganisms were *Klebsiella pneumoniae* (7.87%) and *Escherichia coli* (6.29%). A history of broad-spectrum antibiotic use was present in 83.4% of the cases. The most commonly used antibiotics were meropenem (48%), piperacillin-tazobactam (40.9%), teicoplanin (28.3%), and ceftriaxone (25.1%). In the last three months, 30.83% of the patients had a history of surgical interventions involving the gastrointestinal system. Among all isolates, the most frequently isolated pathogens were *C. albicans* (43.3%), *C. glabrata* (19.6%), and *C. parapsilosis* (16.5%). While candidemia was most frequently observed in 2022, the most frequently isolated agent in all years was *C. albicans*.

We observed that the incidence of *C. albicans* decreased from 2020 to 2023, while *NAC* species increased. The thirty-day mortality rate of patients followed with candidemia was 54.16%. The highest mortality in *Candida* species was observed in *C. kefyr* (75%), *C. krusei* (60%), *C. albicans* (54.55%), *C. tropicalis* (53.85%), *C. parapsilosis* (52.38%), *C. auris* (50%) and *C. glabrata* (48%), respectively. When demographic characteristics and risk factors were evaluated in terms of mortality; it was observed that gender, age group, years and whether the agent was *C. albicans* or *NAC* did not make a statistically significant difference in terms of mortality, but risk factors such as the service in which treatment was received (p=0.000), solid cancer (p=0.038), immunosuppression (p=0.025), sepsis (p=0.000), mechanical ventilation (p=0.000), presence of urinary catheter (p=0.027) and trauma/burn (p=0.047) made a statistically significant difference in terms of mortality. According to multivariate logistic regression analysis, age, cancer, sepsis and ward mortality risk are statistically significantly affected.

It was determined that the mortality probability of patients hospitalized in the ICU and internal medicine wards was higher than those in the surgical ward. All *C. albicans* isolates were susceptible to all antifungals including fluconazole. All of *C. auris* and *C. krusei* (intrinsically resistant) were resistant to fluconazole, while all of *C. glabrata* and 9.5% of *C. parapsilosis* were susceptible to fluconazole dose-dependently. While 28% of *C. glabtara* and 40% of *C. krusei* were resistant to posaconazole, 20% of *C. glabrata* were found to be resistant to voriconazole. 9.5% of *C. parapsilosis* were susceptible to voriconazole in a dose-dependent manner. While the resistance rates of *C. glabrata* to posaconazole and voriconazole decreased over the years, the resistance rates of other *Candida* species to antifungals were similar.

Conclusion: Although the antifungal resistance profiles in our study were found to be lower compared to other studies in the literature, our 30-day mortality rate was 54.16%. This elevated mortality rate underscores that candidemia poses a significant mortality risk and emphasizes the importance of early diagnosis and appropriate treatment. Early recognition of candidemia requires awareness of risk factors, the elimination of modifiable factors, understanding of epidemiological characteristics, and initiation of preemptive or prophylactic therapy with appropriate agents in high-risk patients. These measures not only contribute to reducing mortality but also help prevent unnecessary treatments, thereby reducing the risk of NAC infections and antifungal resistance.

Keywords: candidemia, risk factors, antifungal resistance, broth microdilution test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğada yaygın olarak bulunan, insan ve hayvanların normal vücut florasında kommensal olarak yer alan *Candida* türleri, insanlarda en sık enfeksiyona neden olan fungal patojenlerdir. Son yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde bu patojenler giderek daha fazla önem kazanmaktadır (1). Ayrıca, *Candida* türleri; immünsüpresif hasta sayısındaki artış, uzun süreli antibiyotik kullanımı, organ/doku nakli gibi cerrahi müdahalelerdeki artış, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme gibi faktörlerin etkisiyle, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen fırsatçı patojenler haline gelmiştir (2). İnsanlarda enfeksiyona yol açan yaklaşık 15 tür bulunmakla birlikte, en sık görülenler; *C. albicans*, *C. glabrata*, C. *parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei'dir. C. albicans*, en sık izole edilen türdür; ancak *NAC* türleri, izole edilen izolatların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır ve bu oran giderek artmaktadır (3).

Kandidemi, *Candida* türlerinin kandan izole edilmesidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kandidemiler, kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluşturmakta ve sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında 4. sırada yer almaktadır. Avrupa'da ise sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri arasında 6. sırada olup, kan dolaşımı enfeksiyonlarının yalnızca %2-3'ünde etkendir (4). Ülkemizde ise yıllık kandidemi insidansı çalışmalara göre 1-5.4/10.000 hasta günü arasında değişmektedir (2).

Kandidemi, %47 oranına kadar mortalite ile ilişkilendirilmiştir ve bu oran, septik şoku olan hastalarda daha da yükselmektedir. Çalışmalar, mortalite oranlarının tedavi zamanlaması ve kaynak kontrolü ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Etkin antifungal tedaviye erken başlanması, kontamine olmuş santral venöz kateterin çıkarılması ya da enfekte materyalin drenajı, hastanın iyileşme sürecine olumlu katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, kandidemisi olan bir hastaya 24 saat içinde tedavi başlanmaması, neredeyse %100 mortaliteyle sonuçlanabilir (3, 5). Kandideminin kısa sürede tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin hızlı bir şekilde

sonuçlandırılması, etkin tedavinin vakit kaybedilmeden başlanarak morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlar.

Candida türleri arasında antifungal duyarlılık açısından farklılıklar gözlenmektedir. Örneğin, *C. glabrata*'da flukonazole ve *C. lusitaniae'da* ise amfoterisin B'ye karşı duyarlılığının diğer türlere kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (4). Antifungal ilaçların profilaksi ve tedavide kullanımının artması ise özellikle azol dirençli *NAC* türlerinde artışa neden olmaktadır. Kandidemiye sebep olan etkenler ve direnç profilindeki değişiklikler tedavi yaklaşımını ve mortaliteyi etkileyebilmektedir. Bu nedenle tür dağılımının, direnç profillerinin zaman içindeki değişimini izlemek gerekmektedir.

Bu çalışmada, Ocak 2020 – Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemizde kandidemi gelişen hastalarda epidemiyolojik özelliklerin, risk faktörlerinin, mortaliteyi etkileyen faktörlerin incelenmesi ve *Candida* türlerinin broth mikrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Mantarların, vücudun farklı bölgelerinde hastalıklara neden olabileceği düşüncesi, ilk çağlardan itibaren hekimler tarafından ortaya konmuş olsa da bu mikroorganizmalar hakkındaki bilgilerimiz, 19. yüzyıldan sonra önemli ölçüde artmaya başlamıştır (6).

Candida cinsiyle ilgili ilk bilgiler Hippocrates dönemine dayanmaktadır. Pamukçuğa neden olan etkenin keşfi, ilk olarak 1839 yılında Langenbeck tarafından yapılmıştır. Langenbeck, tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuktan aldığı kazıntı örneğinde mantar hücrelerini gözlemlemiş, ancak bunları yanlışlıkla tifüsün etkeni olarak tanımlamıştır. Pamukçuğun etkeni olarak, mantarın tanımlanması ise 1842 yılında Gruby tarafından yapılmıştır (6). İlerleyen yıllarda Robin, pamukçuğun etkeninin sistemik enfeksiyonlara da yol açabileceğini gözlemlemiş ve bu etkeni 1853 yılında *Oidium albicans* olarak isimlendirmiştir (7). Bu tarihten sonra, aynı etken için önerilen isimlerin 100'ü geçtiği gözlemlenmiş ve 1923 yılında Berkhout, psödohif geliştiren ve askospor üretmeyen maya türlerini kapsayan mantarlar için *Candida* isminin kullanılmasını önermiştir. Daha sonra bu öneri uluslararası alanda kabul görmüştür. 1954'te Paris'teki 8. Botanik Kongresi'nde ise Berkhout'un kullandığı *Candida* adı, *C. albicans* olarak yeniden tanımlanmıştır (6)

Candida terimi, Romalı senato üyelerinin giydiği, beyaz renkteki "Toga Candida" adlı elbiseden alınmıştır. Bu terim, elbisenin beyazlık ve saflık anlamını taşıyan özelliğinden ilham alınarak mantar ismi olarak kullanılmıştır (8). İsimlendirme tarafında bu gelişmeler yaşanırken, klinik açıdan değerlendirildiğinde 1849'da Wilkinson, ilk vajinal kandidiyazis vakasını tanımlamış, 1861'de ise Zenker, ilk sistemik kandidiyazis olgusunu bildirmiştir. Bu tarihlerden günümüze kadar, birçok araştırmacı deri, deri altı ve sistemik kandidiyazis olgularını rapor etmeye devam etmiştir.

Antimikrobiyal ajanların kullanımının 1940'lı yıllarda büyük ölçüde yaygınlaşmasıyla birlikte, *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı artmış ve bu artışa paralel olarak konuyla ilgili gelişmeler hız kazanmıştır (6, 7).

Candida türleriyle ilgili yapılan taksonomik değişiklikler son yıllarda genetik çalışmaların artmasıyla hız kazandı. Bazı türlerin isim değişiklikleri ya da yeniden sınıflandırılması, moleküler analizlerin daha yaygın hale gelmesi ile gerçekleştirilmiştir (9).

2.2 MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TANI YÖNTEMLERİ

2.2.1 Genel Özellikler

Mantarların neden olduğu enfeksiyonlar "mikoz" olarak adlandırılırken, mantarları ve neden olduğu enfeksiyonları araştıran bilim dalına ise "mikoloji" adı verilmektedir (10).

Mantarlar, doğada yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır. Şu ana kadar yaklaşık 400.000 mantar türü tanımlanmış olup, sadece 100-150 tanesinin insanlarda enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir. Ancak, organ nakli/kemik iliği nakli yapılan hastaların sayısındaki artış ve tedavide kullanılan kemoterapötiklerin giderek daha agresif hale gelmesi gibi faktörler nedeniyle, enfeksiyona neden olan mantarların cins ve tür çeşitliliğinde belirgin bir artış gözlemlenmektedir (11).

Dünya genelinde *Candida, Aspergillus, Pneumocystis, Cryptococcus* ve *Mucorales* sık görülen mantar enfeksiyonlarıdır. Özellikle immünsüprese konaklarda önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadırlar. Dünya genelinde invaziv mantar enfeksiyonlarına bağlı ölümler incelendiğinde; ölümlerin %75'inde bu türlerin rol oynadığı ve özellikle *Candida* enfeksiyonlarının ilk sırada yer aldığı görülmektedir (12).

2.2.2 Mantar Hücre Yapısı

Mantarlar, bakteri ve virüslere kıyasla daha kompleks bir yapıya sahiptirler. Belirgin şekilde sınırlandırılmış bir nükleus, endoplazmik retikulum, mitokondri ve golgi cisimciği gibi hücresel organeller bulundururlar. Diğer ökaryotlardan kitin ve glukan içeren bir hücre duvarı bulunması ile ayrılır. Ayrıca hücre membranları kolesterol yerine ergosterol içermektedir. Bu yapısal özelliklerinden hem tanı koymada hem de antifungal tedavi hedefleri olarak yararlanılmaktadır (13).

2.2.3 Mantar Sporları

Mantar sporları, üremeden sorumludur. Mantarlar, eşeyli ve/veya eşeysiz üreme özelliğine sahip ökaryot hücrelerdir.

- Eşeyli (seksüel) üreme: Eşeyli sporlar ile gerçekleşir. Hücre çekirdekleri, bir köprü aracılığıyla birleşir ve ardından mayoz bölünme gerçekleşir. Bu süreç doğada meydana gelir.
- Eşeysiz (aseksüel) üreme: Eşeysiz sporlar ile gerçekleşir. Bu süreçte çekirdekler arasında füzyon olmaz ve üreme genellikle laboratuvar koşullarında meydana gelir.
- Paraseksüel üreme, eşeyli spor üretmeyen mantarlarda, genetik çeşitliliğin rekombinasyon yoluyla sağlanmasıdır. Bu süreç, eşeyli üremede olduğu gibi tam bir çekirdek birleşimi içermez, ancak genetik materyalin yeniden düzenlenmesiyle çeşitlilik oluşturur (14).

2.2.4. Mantarların Morfolojik Olarak Sınıflandırılması

Morfolojik özelliklerine göre maya ve küf olarak 2 ana gruba ayrılır. Bazıları ise doğada küf formunda bulunurken, insan vücudunda (37˚) maya şeklindedir; bunlar dimorfik mantar olarak adlandırılır.

2.2.4.1. Mayalar: Mayalar, makroskobik/mikroskobik morfolojik özellikleri ve biyokimyasal özelliklerine dayanarak tür düzeyinde tanımlanır ve sınıflandırılır. İkiye bölünerek ya da tomurcuklanarak (blast formasyonu) çoğalırlar. Boyları 2-50 µm, çapları ise 2-20 µm arasında değişir. Bir veya birkaç noktadan tomurcuklanarak çoğalır; olgunlaşan tomurcuk, ana hücreden koparak yavru hücrelere dönüşür. Bu yavru hücreler "blastokonidyum" olarak adlandırılır. Blastokonidyumlar bazen ana hücreden ayrılmayarak ardı ardına uzar. Peş peşe uzayan bu yapı küflerin meydana getirdiği hif yapısına benzediğinden "yalancı hif" (psödohif) olarak tanımlanır (15). Psödohifler, mayaların epitel dokularda kolonizasyonu sağlayarak, derin dokulara invazyonunu kolaylaştırır. Mayaların çoğu, psödohif oluştururken, *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula* gibi bazı türlerde psödohif gözlenmez (14).

Sabouraud Dekstroz Agar (SDA), mayaların üretilmesinde en yaygın kullanılan besiyeridir. Asidik pH değeri (pH: 5,5) sayesinde, bakterilerin çoğalmasını engeller ve mantarların büyümesini destekler (16).

Maya kolonileri, makroskobik olarak bakteri kolonilerine benzeyen şekillerde olup, genellikle beyaz veya krem renginde koloniler oluşturur. Direkt bakıda ise mayalar, Gram pozitif özellik gösterir ve hücreler oval ya da yuvarlak şekilde görünür (16).

2.2.4.2. Küfler: Küfler, çok hücreli organizmalardır ve 2-10 µm çapında, uzun, silindirik ve ipliksi yapıdan oluşan hif ve sporlardan meydana gelirler. Bu hifler, ağ ya da örgü benzeri yapılar oluşturarak "miçelyum" adını alır (14). Küflerin üretimi için de en sık kullanılan besiyeri SDA'dır. En iyi 20-26°C arasında üreyebilirler, ancak bazı türler 37°C ve daha yüksek sıcaklıklarda da gelişebilir**.**

Makroskobik olarak küf kolonileri, tüysü, kadifemsi veya tozlu bir görünüme sahip olabilir. Kültürün ön yüzünde sporların rengi, arka yüzünde ise pigmentlerin varlığı gözlemlenebilir. Direkt bakıda küflerde, hifler ve sporlar görülür. Bu inceleme için genellikle laktofenol pamuk mavisi veya %10-20 potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi kullanılır (17).

2.2.4.3. Dimorfik mantarlar: Dimorfik mantarlar ortam koşullarındaki değişikliklere, örneğin CO_2, pH, sıcaklık ve sistein gibi faktörlere bağlı olarak form değiştirebilirler (14). Başlıca dimorfik mantarlar *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis'dir.*

2.2.5 Mantar Enfeksiyonlarının Tanı Yöntemleri

Mantar enfeksiyonlarının tanısı; direkt mikroskobik inceleme, kültür, serolojik testler ve histolojik değerlendirme yöntemleriyle konulmaktadır. Günümüzde ise antijen tespiti, mantarlara özgül immünglobulinlerin belirlenmesi ve moleküler teknikler kullanılarak, en kısa sürede doğru tanıyı koymak hedeflenmektedir (18).

2.2.5.1. Direkt mikroskobik inceleme: Kültürde üreme süresinin uzun olması nedeniyle, direkt mikroskobik inceleme büyük bir önem arz etmektedir. Özellikle *Pneumocystis jiroveci* ve *Rhinosporidium seeberi* gibi kültürde üretilmesi mümkün olmayan mantar türlerinde, tanı tek başına direkt mikroskobik inceleme ile

konulabilmektedir. Mikroskobik inceleme, genellikle maya veya küf varlığını belirlemek için ilk ipuçlarına ulaşmayı sağlar. *Candida* ve *Trichosporon* türleri için, tomurcuklanan maya hücreleri (blastospor) veya psödohif gibi karakteristik mantar yapıları görülebilir. Yalnızca blastospor gözlemlenmesi, *C. glabrata, H. capsulatum, Cryptococcus* ve *Rhodotorula* türleri için bir ipucu olabilir. Ana hücreden birkaç tomurcuğun oluşarak, gemi dümeni şeklinde bir yapı oluşturduğu görünüm, *Paracoccidioides brasiliensis* için tipiktir. *R. seeberi* ve *Coccidioides immitis* gibi mantarlarla oluşan enfeksiyonlarda ise dokuda sferüller gözlemlenebilir (16, 19).

Dikotom dallanma ve septalı hiflerin görülmesi durumunda, ilk olarak *Aspergillus* türleri akla gelmelidir. Ancak bu mikroskobik özellik, yalnızca *Aspergillus* türlerinde değil, aynı zamanda *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces ve Scedosporium* gibi diğer küf mantarlarında da gözlemlenebilir. Septasız dik açıyla dallanan hifler ise *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus* gibi mantar türlerini düşündürmelidir (20).

Klinik örneklerde mantarlara ait hiçbir yapının gözlemlenmemesi, mantar enfeksiyonunu ekarte ettirmez. Bu nedenle, direkt mikroskobik inceleme sonuçları her zaman kültür ile doğrulanmalıdır.

Direkt mikroskobik inceleme için çeşitli boyama yöntemleri kullanılabilir. Bunlar arasında gram boyama, kalkoflor beyazı, laktofenol pamuk mavisi, %10-20'lik KOH, çini mürekkebi, Grocott-Gomori metanamin gümüşleme, giemsa, periyodik asid-Schiff (PAS), Wright ve Masson-Fontana gibi boyalar yer almaktadır. Bu boyalar, mantar hücrelerini ve yapıları daha iyi görselleştirerek, tanıda yardımcı olur.

2.2.5.2. Kültür: Steril ortamlardan alınan örnekler, antibiyotik içermeyen besiyerlerine, SDA veya beyin-kalp infüzyon agarına ekilmelidir. Steril olmayan ortamlardan alınan örnekler ise antibiyotikli SDA veya beyin-kalp infüzyon agarına ekilmelidir. Ayrıca, saprofit küflerin üremesini engellemek amacıyla sikloheksimidli besiyerlerine ekim yapılmalıdır (14).

2.2.5.3. Antijen tayini: Antifungal tedaviye vakit kaybedilmeden başlanması için, mantar enfeksiyonu tanısını doğru ve hızlı bir şekilde koymak gerekmektedir. Bu amaçla son yıllarda fungal DNA (deoksiribonükleik asit)'nın analiz edilmesi ve antijen tespiti gibi yöntemler giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Bugün, fungal

antijenleri tespit eden testler ile invaziv aspergilloz, invaziv kandidoz ve kriptokokkoz tanısı konulabilmektedir (21).

2.2.5.4. Nükleik asit yöntemleri: İnvaziv mikoz tanısında nükleik asit tespitine dayanan birçok yöntem bulunmaktadır. En sık kullanılanlardan biri, polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testidir. PZR yöntemi, bronkoalveoler lavaj (BAL), plazma, kan, serum ve doku örneklerinde uygulanabilmektedir (22).

2.3. *CANDİDA* TÜRLERİNİN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Candida cinsi, filogenetik analizler göz önünde bulundurulduğunda Ascomycotina şubesinin Saccharomycotina alt şubesine aittir. Boyutları 1-3 x 4-6 µm arasında değişen, Gram pozitif boyanan, oval şekilli, hareketsiz, kapsülsüz, fakültatif aerop mayalardır. Aerobik ortamlarda en iyi şekilde üreyebilen bu organizmalar, karbondioksit açısından zengin ortamlarda ise daha zayıf bir üreme gösterirler (23). Ortadan ikiye bölünme veya lateral tomurcuklanma (blastospor) şeklinde eşeysiz ürerler (14, 24). Birkaç tür dışında *Candida* cinsindeki mayalar, mikroskobik ve makroskobik özellikleri açısından benzerdir. 25°C ya da 37°C'de SDA besiyerinde genellikle 2-3 mm çapında, parlak veya mat krem renginde ve düzgün yüzeyli koloniler oluştururlar. İnkübasyon süresi uzadıkça koloniler kıvrılmaya başlar. Türler arasındaki morfolojik farklılıklar, özel besiyerleri, örneğin mısır unlu agar gibi ortamlarda daha belirgin hale gelebilir. *Candida'lar* genellikle eşeysiz ürerler, ancak bazı türlerin askosporlar aracılığıyla eşeyli üreme evresi de olabilir. Birçok *Candida* türü psödohif oluştururken, özellikle *Candida dubliniensis*, *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*'in bazı alt türleri, çimlenme borusu (germ tüp) oluşturabilme ve ardından gerçek hif geliştirebilme yeteneğine sahiptir (24).

2.3.1. Hücre Yapısı

2.3.1.1. Hücre duvarı: *Candida* hücre duvarı, antijenik özellikte öğeler içerir ve yapısal olarak %80-90 karbonhidrat, %5-15 protein ve %2-5 lipitlerden oluşur. Karbonhidrat yapısının %50-60'ı beta-glukan, %20-30'u mannan, %0,6-9'u kitinden meydana gelir (25). *Candida albicans* türünde ise polisakkarit içeriğinin %40'ı güçlü immünojenik özellik gösteren mannan'dan oluşmaktadır (25). *Candida albicans*, hücre

duvarında bulunan ve güçlü immünojenik özellik gösteren mannanın yapısal farklılıkları göz önünde bulundurularak A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida tropicalis* türünde bulunan mannan, serotip A'ya benzerlik gösterir. *C. albicans*'ta mannan dışında, farklı antijenik yapılar da mevcuttur; bunlar arasında ısı şok proteinleri, salgısal proteazlar ve enolaz önemli yer tutar (26).

2.3.1.2. Hücre membranı: Hücre membranı, taşıdığı otoenzimler sayesinde moleküllerin iç ve dış ortama transferini sağlarken, yapısında bulunan kitin sentetaz enzimi aracılığıyla da hücre duvarı sentezinde görev alır. *C. albicans'ın* maya-hif dönüşümü gibi morfogenez süreçlerinde sinyal iletiminden sorumlu olan enzimler de membranda yer alır. Bunlar; adenilat siklaz, fosfolipaz C ve proteinaz vb. enzimlerdir (23, 27).

2.3.1.3. Hücre sitoplazması: *Candida'lar* ökaryotik hücrelerdir. Çekirdekçik ve lineer kromozomlara sahip, etrafı membranla çevrili bir çekirdek içerirler. Sitoplazmalarında ise vakuoller, golgi cisimciği, mitokondri, ribozomlar ve hücre iskeletini oluşturan bileşenler bulunur (23, 27).

2.3.2. Virülans Faktörleri

Candida türlerinin patojenitesi; adezyon, hidrolitik enzimler, biyofilm oluşumu, dimorfizm ve fenotipik değişim gibi virülans faktörlerine bağlıdır (28, 29).

2.3.2.1. Adezyon: Adezyon hem kolonizasyonun başlangıcı hem de enfeksiyonun gelişimi açısından önemli bir faktördür. *Candida* spp., biyolojik yüzeylere yapışabilmesinin yanı sıra tıbbi cihazlara da tutunma yeteneğine sahiptir. Ayrıca tutunma sonrasında her iki yüzey içinde biyofilm oluşmasına olanak sağlar (28, 30). Adezyon derecesi, mikroorganizmanın türüne, konak hücrenin immün cevabına ve yüzey yapısının özelliklerine bağlı olarak değişir (28).

2.3.2.2. Hidrolitik enzimler: Hidrolitik enzimler hem virülans faktörüdür hem de çeşitli molekülleri sindirerek besin elde edilmesini sağlar. Bu enzimler, doku invazyonunu kolaylaştırırken, aynı zamanda konak immün sistem bileşimlerinin inaktivasyonuna da yardımcı olur. Bunlar arasında lipazlar, proteazlar, hemolizinler ve fosfolipazlar bulunur (28, 31).

2.3.2.3. Biyofilm oluşumu: Biyofilm, canlı ya da cansız yüzeylere tutunarak, kendi ürettikleri ekzopolisakkarid matriks içinde gömülü ve hareketsiz şekilde bir arada bulunan, birbirlerine ya da katı bir yüzeye geri dönüşümsüz şekilde bağlı yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu yapıdır. Biyofilm oluşabilmesi için gerekli olan bileşenler ise mikroorganizma, glikokaliks ve yüzeydir (32). Biyofilm, mikroorganizmaları barındıran korunaklı bir yapıdır. İçindeki mikroorganizmalar, fagositoza ve antimikrobik ilaçlara karşı direnç gösterme özelliğine sahiptir. Biyofilm enfeksiyonları ilk başlarda genellikle asemptomatiktir. Ancak özellikle immünsüprese, kateteri veya kalıcı tıbbi cihazı bulunan hastalarda, biyofilmden ayrılan mikroorganizmaların hematojen yayılımı sonrasında kandidemi ve derin doku enfeksiyonları gelişebilir (32).

2.3.2.4. Dimorfizm ve fenotipik değişim: Özellikle *C. albicans* suşlarında kromozomal düzeyde değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler arasında yer alan dimorfizm, maya ile germ tüp (hif) dönüşümünü belirleyen bir süreçtir ve önemli virülans faktörleri arasında yer alır (33).

C. albicans suşlarında spontan fenotipik değişiklikler yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu değişiklikler başlıca iki kategoriye ayrılmaktadır:

a) White-Opaque (w-o) (beyaz-opak) değişimi, 10^4 sıklıkla görülmekte ve koloni düzeyinde olduğu gibi, mikroskobik incelemede de hücrelerin uzamış ya da küresel şekilde farklı görünümlerine yol açar.
b) Koloni morfolojisinde, 10^2 -10^3 sıklıkla 'Smooth' (s) (düzgün yüzeyli) tipinden, miçelyal forma, yıldız tip, halka tipi gibi farklı formlara dönüşüm görülebilir. In vivo olarak da meydana gelebilen bu fenomenin, antifungallere karşı gelişen dirençte etkili olduğu belirtilmektedir (34).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE TÜR DAĞILIMI

Günümüzde mantar enfeksiyonlarının başlıca etkeni *Candida* türü mayalardır (35). Doğada geniş bir yayılım gösteren *Candida* türlerine, su, toprak ve hayvanların sindirim sisteminde sıkça rastlanabilir. Sağlıklı bireylerin cilt ve mukozalarında floranın bir parçası olarak yer alırken, konak savunma sisteminin herhangi bir nedenle bozulması durumunda patojenite kazanabilirler. Bunun sonucunda, bireyin oral veya

gastrointestinal sistemindeki (GİS) mayaların aşırı çoğalması, endojen enfeksiyonlara yol açabilir. Daha nadir olarak, etken insandan insana bulaşabilir. Örneğin, vajinal kandidiyazisi olan anneden bebeğe vertikal geçiş, hastalar arasında veya sağlık çalışanları aracılığıyla nozokomiyal geçiş, ekzojen enfeksiyonlara yol açabilir (35, 36)

İnsanlarda sıklıkla enfeksiyon etkeni olarak izole edilen türler: *C. albicans, C. parapsilosis, C. glabrata, C. tropicalis, C. lusitaniae, C. krusei, C. guillermondii* ve *C. dubliniensis'tir* (5). Kandidemilerin ve invaziv kandida enfeksiyonlarının %95'i *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* tarafından oluşturulmaktadır (5). Bu türler, insanlarda yüzeyel ve derin mantar enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Yüzeyel enfeksiyonlar genellikle toplum kökenli olup, ciddi mortaliteye neden olmazken; invaziv enfeksiyonlar çoğunlukla nozokomiyal kaynaklı olup, mortalitesi yüksektir (4).

Dünya çapında, son 20 yılda invaziv kandida enfeksiyonlarında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu artışın başlıca nedenleri arasında yaşam süresinin uzaması, immünsüprese hasta sayısının giderek artması, invaziv girişimlerin artması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artış yer almaktadır. Özellikle *NAC*' daki artış; steroid ve kemoterapötiklerin yaygın kullanımına, solid organ transplantasyonlarındaki artışa, azol grubu antifungallerin profilakside daha fazla kullanılmasına ve kateter kullanımındaki artışa bağlanmaktadır (36, 37).

ABD'de, *Candida* türleri sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluşturmaktadır. Kan kültüründe; koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırada izole edilen mikroorganizmadır (4).

Ülkemizde yıllık kandidemi insidansı, yapılan çalışmalara göre 1-5.4/10.000 hasta günü arasında değişmektedir (2). Türkiye'de sağlık bakımı ilişkili kandidemiye neden olan etkenler ile ilgili bir araştırmanın verilerine göre, kan kültürü pozitif olan ve maya üremesi gösterilen izolatlarda *C. albicans* %60'a varan oranlarda tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla *C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei ve C. guilliermondii* türlerinin izlediği belirtilmiştir (38).

Baykara ve arkadaşları tarafından yapılan sepsis epidemiyolojisini değerlendirmeyi amaçlayan çok merkezli bir nokta prevalans çalışmasına göre, 132 YBÜ'de yer alan 863 hastanın 32'sinde (%4,7) *Candida* etken olarak saptanmıştır (39).

Arslan ve arkadaşları tarafından 139 kandidemi hastasında etkene yönelik yapılan çalışmada, ilk sırada %57 oranında *C. albicans* yer alırken, ikinci sırada %16 ile *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* yer almıştır (40).

2.4.1. *Candida* Türleri

Candida türlerinin bir kısmı insanlar için patojendir. Bunun dışında 200'ü aşkın alt türü bulunmaktadır. İnsanlar için patojen olanlar; *C. albicans, C. glabrata C. dubliniensis, C. tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis, C. lusitaniae, C. kefyr, C. pseudotropicalis, C. guilliermondii'dir*.

2.4.1.1.*Candida albicans*: Kandidemide en sık izole edilen ve en virülan (maya-hif dimorfizmi ve hidrolitik enzimleriyle) olan alt türdür. A ve B serotipleri bulunur. Mısır unlu agarda, blastospor, klamidospor ve yalancı hif oluşturabilmektedir. Diğer *Candida* türlerinden, mısır unlu agarda germ tüp testlerinin pozitifliği ve klamidospor oluşumu ile ayrılır (23).

2.4.1.2. *Candida parapsilosis*: Gerçek hif üretimi yoktur, ancak mısır unlu agarda psödohif oluşturabilir. Kateterlerde biyofilm oluşturma özelliği ve yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltileri tercih etmesi nedeniyle, total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarda ve kateter ilişkili kandidemilerde sık rastlanan *Candida* türüdür (41, 42).

2.4.1.3. *Candida tropicalis*: Fırsatçı patojen olarak ikinci sırada görülen *Candida* türüdür. Özellikle hematolojik maligniteli, nötropenik hastalarda kandidemi etkenidir. Sükrozu asimile eder, gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar (42, 43).

2.4.1.4. *Candida glabrata*: Dermiste, ağız içinde, GİS veya vajende kolonize olabilir. En belirgin özelliği, mısır unlu agarda psöhif veya hif oluşturamamasıdır. Sadece maya formunda bulunur. Azollere değişen oranlarda direnç göstermesiyle, giderek görülme sıklığı artmaktadır (4, 42, 43).

2.4.1.5. *Candida krusei*: *C. albicans*'a kıyasla daha az virülan olup, flukonazole doğal dirençlidir. İmmünsüprese hastalarda ise ciddi enfeksiyona neden olabilir (41).

2.4.1.6. *Candida kefyr*: Yalancı hifleri ve blastokonidyaları bulunan *C. kefyr*, genellikle kolonize olsa da nadiren hematolojik ve onkolojik hastalarda akciğer, üriner veya GİS enfeksiyonlarına yol açabilir (44).

2.4.1.7. *Candida dubliniensis*: Filogenetik açıdan *C. albicans'a* yakın bir tür olup, mikroskobik görünümü ve koloni morfolojisi *C. albicans* ile benzerlik gösterir. Germ tüp ve klamidospor oluşturabilir. *C. albicans'tan* 45°C'de üreyememeleri, ksiloz kullanımının ve alfa-metil-D-glikozid aktivitesinin düşük olması ile ayrılır. Flukonazole karşı in vivo ve in vitro koşullarda hızla direnç geliştirmesi nedeniyle tanımlanması önem arz etmektedir (23, 41).

2.4.1.8. *Candida lusitaniae*: Amfoterisin B başta olmak üzere, birçok antifungale direnç geliştirebilir. Ağır kandidemi olgularından izole edilen *Candida* türüdür (45).

2.4.1.9. *Candida guiliermondii*: Deniz suyu, toprak, yüzme havuzları gibi çevrelerden izole edilmiştir. Risk faktörleri taşıyan bireylerde endokardite yol açabilir. Ayrıca, cilt florasında bulunan bazı türlerde azol direnci gözlemlenmektedir (46).

2.4.1.10. *Candida auris*: *Candida auris*; ilk kez 2009 yılında Japonya'da bir hastanın kulağından alınan örnekten izole edilerek auris olarak isimlendirilmiştir (47). *C. auris,* günümüzde önemli bir kandidemi etkeni haline gelerek, mortalitesi oldukça yüksek sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara yol açmaktadır. (48). Genellikle flukonazole karşı dirençlidirler, ayrıca ekinokandin ve amfoterisin B dirençleri de rapor edilmiştir. Bu nedenle tedavide birinci seçenek olarak ekinokandinlerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

C. auris kaynaklı kandidemi vakalarının değerlendirildiği New York'ta yapılan bir çalışmada bir ay sonunda günlük mortalite oranı %39 iken üç ay sonundaki günlük mortalite oranı ise %58 olarak belirlenmiştir (49).

C. auris, ayrıca enfeksiyona neden olmadan deride, aksillada ya da rektumda kolonize olabilir. Bu nedenle, özellikle yoğun bakım üniteleri gibi risk altındaki

hastaların bulunduğu ortamlarda, enfeksiyonuna dair bir belirti olmasa bile kolonizasyon tespit edilirse, enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyulması, diğer hastalara bulaşın engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (50).

2.5. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ

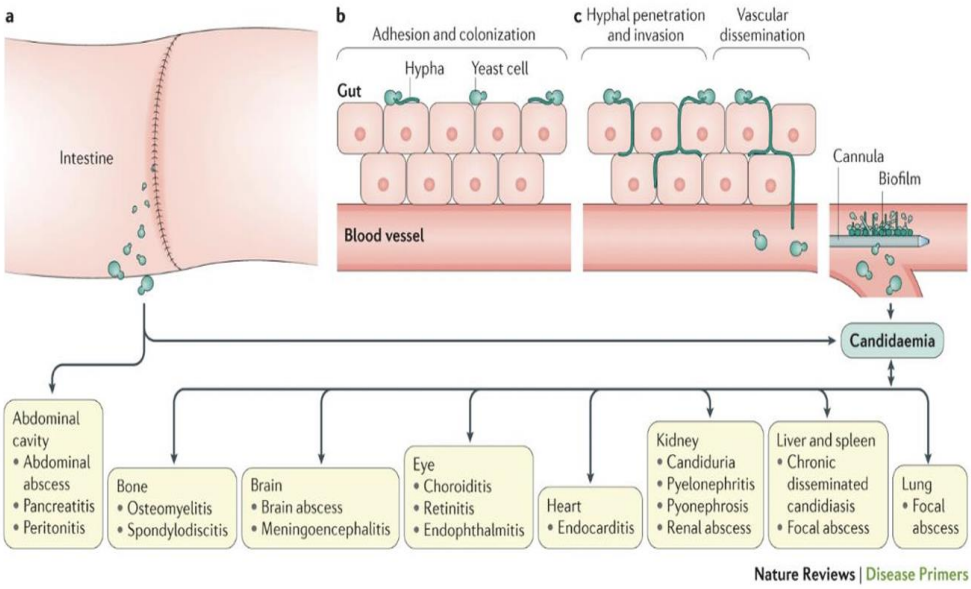
Candida türleri, oral mukoza, deri, vajen ve barsak flora elemanıdır. Sağlıklı bireylerin %30-70'inde kolonize olabilirler. İnvaziv enfeksiyona neden olabilmeleri için mukoza veya deri bariyerlerinin zarar görmesi ya da konak immün sisteminde hasar meydana gelmesi gerekir. İnvaziv enfeksiyona neden olan başlıca üç durum vardır:

1. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı sonrası kandida türlerinin bağırsak kolonizasyonundaki artışı

2. Santral venöz kateterler, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı mukozit, gastrointestinal cerrahi veya perforasyon kutanöz bariyerlerde hasara yol açar. Böylece kolonize kandida türlerinin kan dolaşımına geçişi (Şekil (1))

3. Kemoterapiye bağlı nötropeni veya kortikosteroid tedavisi gibi, iyatrojenik immünsüpresyon yapan durumlar, dokulara kandida invazyonunu kolaylaştırır (51).

İmmün sistemin fagositer fonksiyonları bozulduğunda (nötropenide olduğu gibi) *Candida'lar* derin dokulara yerleşir ve invaziv *Candida* enfeksiyonlarına neden olur. Hücresel immün yetmezlikte ise invaziv *Candida* enfeksiyonları daha nadir görülürken kronik mukokütanöz kandidiyazis gibi tablolara daha sık rastlanır (52, 53). *Candida* türlerinin mukozaya tutunma ve invazyonuna karşı savunmada genel olarak hücresel immünite rol alırken, kan dolaşımındaki *Candida'ları* öldürmede ise fagositer hücreler olan nötrofil ve monosit görev alır. Ayrıca yapılan hayvan deneyleri, CD4+ T lenfositlerinin, Th1 veya Th2 yolu ile farklılaşmasının enfeksiyonun sonucuna etki ettiğini göstermektedir. Son yıllardaki çalışmalar, bilinen mekanizmaların yanında, Toll-like (konak hücreye *Candida'yı* tanıtan reseptör) ve Dektin-1 gibi reseptörlerin, endotel hücrelerinin, antimikrobiyal peptidlerin, lökosit adezyon moleküllerinin ve Th lenfosit yanıtlarının önemine dair veriler sunmaktadır (54, 55).



Şekil 1. İnvaziv kandidiyazisin patogenezi Pappas PG ve ark. (51)'ından alınmıştır.

2.6. İNVAZİV KANDİDİYAZİS RİSK FAKTÖRLERİ

Hastane ilişkili ve konak ilişkili olmak üzere iki gruba ayırabiliriz. Konak ilişkili faktörler arasında ileri yaş, kronik hastalık, nötropeni, immünsüpresyon yer alırken, hastane ilişkili faktörler ise yoğun bakımda kalma süresi, batın içi cerrahi girişim, TPN, santral venöz kateter (SVK) varlığı, geniş spekturumlu antibiyotik kullanımıdır. Aynı zamanda *Candida* kolonizasyonu da enfeksiyon riskini arttıran durumlar arasında sayılmaktadır (56, 57).

Muskett ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada, kandida kolonizasyonu, TPN, renal replasman tedavisi, diyabet, mekanik ventilasyon, yüksek APACHE skoru, geçirilmiş cerrahi işlemler invaziv kandidiyazis (İK) için risk faktörü olarak belirtilmiştir (58).

Kullberg ve arkadaşlarının çalışmasında, yakın zamanda abdominal cerrahi geçirme öyküsü (anastomoz kaçağı olan), SVK varlığı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, İK için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (59).

IDSA 2016 Kandidiyazis Tedavisi Klinik Uygulama Rehberi'nde İK için risk faktörleri arasında; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, *Candida* kolonizasyonu, yakın zamanda geçirilmiş abdominal cerrahi, nekrotizan pankreatit, total parenteral beslenme, hemodiyaliz, SVK varlığı ve kortikosteroid kullanımı yer almaktadır (3).

Akalın ve arkadaşlarının derlemesinden alınan invaziv kandidiyazis risk faktörleri Tablo (1)'de yer almaktadır (60).

Tablo 1. İnvaziv kandidiyazis risk faktörleri Akalın H. ve ark (60)'dan alınmıştır

Erişkin ve çocuklarda	Yenidoğan ve çocuklarda (erişkinlerdeki risk faktörlerine ek olarak)
Nötropeni	Düşük doğum ağırlığı
Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu	Düşük APGAR skoru
Böbrek yetmezliği	Prematürite
Hemodiyaliz	Konjenital malformasyonlar
Diyabetus mellitus	
Hematolojik ya da solid organ malignitesi	
Ciddi akut pankreatit	
Uzamış hastane yatışı (yoğun bakım)	
Organ transplantasyonu	
Cerrahi girişim	
Total parenteral nutrisyon	
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım	
Antifungal kullanım öyküsü	
Santral venöz kateter	
İmmunsupresif ajan kullanımı	
Kanser ve kemoterapi	
Yüksek APACHE II skoru	
Ağır akut pankreatit	

APACHE II :Acute Physiologic and Chronic Health Care Evaluation APGAR:Activity -Pulse -Grimace - Appearence - Respiration

2.7. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARI

Candida türleri cilt ve mukozal kolonizasyondan başlayarak, multiorgan tutulumuna kadar değişen bir spektrumda enfeksiyonlara yol açabilir. İmmün yetmezlik durumunda daha şiddetli klinik tablolarla seyreder.

2.7.1. Yüzeyel *Candida* Enfeksiyonları

2.7.1.1. Kandidiyazis: Derinin yüzeyel mantar enfeksiyonudur. Genellikle *C. albicans* neden olur. En sık derinin kıvrımlı alanları olan intertriginöz bölgeler, nemli ve kapalı alanlarda görülür (61). Kandidiyazis, cilt, saçlı deri, ağız, boğaz, bronşlar, parmaklar, tırnaklar, vajina ve GİS gibi birçok farklı bölgeyi etkileyebilir. Sağlıklı

bireylerde, epitelyal bariyerin bozulmasıyla gelişen kutanöz kandidiyazis tüm yaş gruplarında görülebilir, özellikle yenidoğanlarda ve yaşlılarda daha sık izlenir. Bu enfeksiyonlar genellikle yüzeyel olup tedaviye iyi yanıt verir (61).

2.7.1.2. Orofarengiyal kandidiyazis: Özellikle immünsüprese kişilerde daha sık görülür. Ancak sağlıklı yetişkinler içinde; yenidoğanlar ve yaşlılarda da sık rastlanılan bir kliniktir. Bunun yanı sıra, steroid tedavisi, sitotoksik ilaçlar, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve radyasyon tedavisi gibi faktörler, bu enfeksiyonun gelişimini tetikleyebilir (62). Hastaların ağız ve yanak mukozasında süt kesiği benzeri beyaz plaklar oluşur. En sık etkeni *C. albicanstır* (62).

2.7.1.3. *Candida* özefajiti: En sık özefajit etkeni *Candida* türleridir. Edinsel immun yetmezlikli (AIDS) hastalarda sıklıkla görülür. Araştırmalar AIDS hastalarının %10-15'inin yaşamlarının bir döneminde *Candida*'ya bağlı özefajit geçirdiğini göstermektedir. En belirgin semptomu odinofajidir (63).

2.7.1.4. Vulvovajinal kandidiyazis: En sık görülen belirtiler arasında eritem, yanma, kaşıntı, ödem ve krem renkte peynir kesiği şeklinde akıntı yer alır. Bu klinik tabloya en sık *C. albicans* neden olur. Gebelik, diabetes mellitus (DM), steroid kullanımı, geniş spekturumlu antibiyotik kullanımı, sıkı sentetik iç çamaşırı kullanımı, oral kontraseptif kullanımı vulvovajinal kandidiyazisin gelişmesine neden olan başlıca risk faktörleridir (62).

2.7.1.5. Primer kutanöz kandidiyazisler:

-**İntertriginöz kandidiyazis:** Parmak araları, aksilla, kasık, gluteal kıvrımlar ve perianal bölgelerde görülür. Bu bölgeler kırmızı ve nemli olup, özellikle parmak aralarında maserasyon meydana gelir. Lezyonların sınırları belirgindir. Soyulan alanların etrafında *Candida* enfeksiyonlarına özgü olarak, eritemli papüller veya püstüller şeklinde *satellit* (etrafında yayılma) lezyonlar gözlemlenir. Bu, tipik bir klinik bulgudur (61).

-*Candida* dermatiti: Perianal bölgeden başlayarak perine ve inguinal bölgelere yayılan, genellikle alt bezin düzenli olarak değiştirilmemesi, kronik idrar irritasyonu gibi faktörlerle tetiklenen eritematöz lezyonlardır. Bu lezyonlar erozyonlar ve püstüllerle birlikte görülebilir (62).

- ***Candida* onikomikozu:** Genellikle kronik mukokutanöz kandidiyazis veya konak üzerindeki hormonal ve immün sistem bozukluklarının etkisiyle tırnak dokusunda harabiyet sonucu gelişir. En sık etken olan *C. albicans ve C. parapsilosis'dir.* Tırnak etrafında şişlik, kızarıklık ve tırnakta bozulmalar görülebilir (62).

- Kronik mukokutanöz kandidiyazis: İmmünsüprese veya konjenital endokrinopati tanısı olan hastalarda gelişen kronik, tedaviye dirençli yüzeyel *Candida* enfeksiyonları; genellikle tırnak, cilt, orofarenkste görülür. Bu sendromda tırnak diplerinde kızarıklık, ödem ve tırnaklarda kalınlaşma görülürken, ciltte ise sınırları seçilebilen eritemli lezyonlar ortaya çıkar (62).

2.7.2. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları

2.7.2.1. Kandidemi: Kan dolaşımından *Candida* türlerinin izole edildiği morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir enfeksiyondur. Periferik damarlardan veya santral kateterden alınan, bir veya daha fazla kan kültüründe *Candida* türlerinin tespit edilmesiyle tanı konur. Tüm dünyada en yaygın mikoz kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu olup, ABD'de sağlık hizmetiyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Bu durum, klinik açıdan önemli zorluklar doğurmaktadır (64). Kandidemi, invaziv kandidiyazın en yaygın klinik formudur. Kandidemili hastaların yaklaşık %50'sinde kan kültüründe üreme saptanabilmektedir. Ayrıca, PZR testlerindeki veri eksiklikleri ve tanıya yardımcı testlerin, örneğin β-D-glukan testinin, dünya genelinde yaygın olarak kullanılamaması gibi sebeplerle hastalığın insidansı tam olarak belirlenememektedir (65). Son on yılda sağlık hizmetiyle ilişkili kandidemi insidansı %50'den fazla artmış olup; immünsüpresyon, antibiyotiklerin aşırı kullanımı, kalıcı kateterler, gecikmiş tanı ve antifungal duyarlılıktaki değişkenlik gibi faktörlere dayandırılmaktadır (64).

2.7.2.2. Akut dissemine kandidiyazis: Nötropenik hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşin en az üç gün boyunca devam etmesi, iki ya da daha fazla vücut bölgesinden *Candida* türlerinin izole edilmesi ve ateş yüksekliği için başka bir enfeksiyon odağının bulunamaması durumunda akut dissemine enfeksiyon düşünülebilir (66). Birbirinden uzak vücut bölgelerinde *Candida* enfeksiyonun varlığı, dissemine enfeksiyonun hematojen yolla yayıldığının bir

göstergesidir (66). Akut dissemine kandidiyazis, hematolojik maligniteli ve nötropenik hastalarda ciddi bir komplikasyondur (67). 1990'larda flukonazol profilaksisinin uygulanmaya başlanmasıyla, *C. albicans* ve *C. tropicalis* enfeksiyonlarında azalma gözlemlenirken, flukonazola daha az duyarlı olan *C. krusei* ve *C. glabrata* enfeksiyonlarında ise bir artış meydana gelmiştir (68).

En sık rastlanan komplikasyonlar arasında; kutanöz apseler, üriner sistem enfeksiyonları, renal abse, endoftalmi, menenjit, beyin absesi, endokardit, miyokardit, artrit ve osteomyelit yer almaktadır (69).

2.7.2.3. Kronik dissemine kandidiyazis (KDK): KDK, invaziv kandidiyazisin klinik yansımalarından biridir. Genellikle kemoterapi sonrası, hasta nötropeniden çıkarken bu durum görülür. Akut lösemili hastalarda karaciğer, dalak gibi organları etkileyebilir (70). Patogenezi net olarak bilinmemektedir. Bir metaanalizde, bağırsaktaki kolonize *Candida* türlerinin, kemoterapinin yol açtığı mukozal hasar sonrasında portal kan dolaşımını izleyerek hepatosplenik sinüzoidleri invaze ettiğini ve yayıldığını öne sürmektedir (71). KDK, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile dalak veya karaciğerin periferinde görülen, küçük ve hedef benzeri apseler (bull's eye) olarak tanımlanır; serum alkalen fosfataz (ALP) oldukça yüksektir (72). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), lezyonlar kaybolana kadar antifungal tedaviye devam edilmesini önermektedir (3).

2.7.2.4. Kardiyovasküler sistem kandidiyazis: *Candida* türleri, enfektif endokardit etyolojisinde %1-2 oranında yer almaktadır. Bu orana rağmen mortalite oranları %30-80'dir. Çoğunda etken *Candida albicans'tır*. Kandidal endokardit için predispozan faktörler arasında; immünsüpresyon, intravenöz (İV) ilaç kullanımı, TPN, SVK yer alır. Nadiren sağlıklı insanlarda da kandidal endokardit görülebilir. Kliniği bakteriyel endokardite benzerdir. Nadiren *Candida* spp.'ye bağlı perikardit ve myokardit de görülebilir (73).

2.7.2.5. Merkezi sinir sistemi kandidiyazisi: Nörokandidiyazisin en sık görülen formu meningoensefalittir ve mortalitesi oldukça yüksektir. Bunun dışında, granülomatöz vaskülit görülebilir. Özellikle parankimdeki multiple küçük veya tekli büyük abseler, non-kazeifiye granülomlar, mikotik anevrizmalar, hidrosefali veya

subaraknoid kanamalar da görülebilir. Bilinçte bozulma, baş ağrısı ve ateş şikayetleriyle birlikte, muayenede meninks irritasyon bulguları saptanabilir. Bu bulgular varlığında lomber ponksiyon yapılmalı, beyin omurilik sıvı (BOS) örneği biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak incelenmelidir. BOS değerlendirilmesinde hücre artışı (lenfosit hakimiyeti), proteinde artış ve glukozda azalma gözlemlenebilir. Ekinokandin grubu antifungaller, yetersiz BOS konsantrasyonu nedeniyle tedavi için tercih edilmez; amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol kullanılabilir (74).

2.7.2.6. Oküler *Candida* enfeksiyonları: Oküler kandidiyazis, sıklıkla septik odak şeklinde gelişirken, nadiren travma etkisiyle de oluşabilir. Genellikle endoftalmit ve koryoretinit tablosu gelişmektedir. Görme alanında daralma, görmede bulanıklık, ağrı, fotofobi gibi belirtiler görülebilir. Tedavide sistemik antifungaller önerilmekle birlikte, endoftalmi gelişirse; sistemik tedaviye ek olarak vitrektomi ve/veya intravitreal tedavi de önerilmektedir (75).

2.7.2.7. Gastrointestinal sistem kandidiyazisi: GİS kandidiyazisi ilk 24 saat içinde tedavi edilemeyen GİS perforasyonu, anastomoz kaçağı, tekrarlayan majör abdominal cerrahi veya akut nekrotizan pankreatit gibi klinik tablolar sonrasında gelişir. Klinik spekturumu, asemptomatik enfeksiyondan, sepsise kadar değişkenlik gösterebilir. Mortalitesi %20-50 arasındadır. Tedavide etkenin duyarlılığına göre amfoterisin B, ekinokandinler veya azoller tercih edilebilir (76).

2.7.2.8. Üriner sistem kandidiyazisi: *Candida* türleri, DM, ileri yaş, üriner kateter kullanımı, hastanede kalış süresinin uzaması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri bulunmadığı sürece nadiren idrar yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Kandidiüri, en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Sobel ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitelerdeki kandidiüri sıklığının %30'lara kadar çıkabildiği gösterilmiştir. *Candida* türleri, pyelonefrit, sistit, prostatit ve epididimoorşite neden olabilir. Nadir olgularda obstrüktif fungus topu, amfizematöz sistit, perinefritik ya da prostatik apse görülebilir (77). *Candida* türleri, dış genital organlar ve üretrada flora elemanı olarak yer alır. Bu nedenle enfeksiyöz semptomu olmayan ve risk faktörü bulundurmayan kişilerde, kandidüri klinik olarak anlamlı sayılmamaktadır (78).

IDSA'nın 2016'da güncellenen, kandidiyazis yönetimi için yayınlanan klinik uygulama klavuzunda; kandidürili hastaların çoğunun tedavi ihtiyacı olmadığı vurgulanmıştır. Kılavuzda semptomatik hastaların tedavi edilmesi, asemptomatiklerde ise yüksek riskli grupta olanların tedavi edilmesi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar arasında nötropenik hastalar, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1500 g) ve ürolojik girişim yapılacak hastalar yer almaktadır. Bu hasta grubundaki kandidüri, dissemine kandida enfeksiyonunun bir göstergesi olabilir (3).

2.7.2.9. Osteoartriküler kandidiyazis: Osteoartriküler kandidiyazis vakaları oldukça nadir görülmektedir. En sık hematojen yol ile gelişir. Nadiren intraartiküler enjeksiyon sonrası ya da komşuluk yoluyla gelişebilir. Bu durum septik artrit, protez enfeksiyonu hatta spondilodiskite neden olabilir. Radyolojik görüntülemeler ve klinik birlikte değerlendirilerek tanı konur. Tedaviye ampirik olarak amfoterisin B ya da ekinokandin ile başlanması, duyarlılık test sonuçlarına göre tedavinin revize edilmesi önerilmektedir (79).

2.7.2.10. Pulmoner kandidiyazis: Son derece nadir görülür. İmmünkompromize hastalarda ampiyem, pnömoni, pulmoner miçetomaya neden olmaktadır. Özellikle COVID-19 sonrası, görülme sıklığında bir artış gözlemlenmiştir (80).

2.8. *CANDİDA* ENFEKSİYONLARININ TANISI

Özellikle invaziv kandidiyazis semptomlarının non-spesifik olması ve laboratuvar testlerinin güvenilirliğinin düşük olması, etkenin kan kültürlerinde geç üremesi ve erken tanı konulamaması önemli bir sorun teşkil etmektedir. İK tanısı konan vakaların yalnızca %50'sinde kan kültür pozitifliği mevcuttur (60).

Geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen, nedeni açıklanamayan ateşi olan ve kandida için risk faktörlerine sahip hastalarda invaziv kandida enfeksiyonlarından şüphelenilmelidir. Tanının zamanında konulması, etkin tedavi sonuçları elde etmek için kritik öneme sahiptir. Etkin antifungal tedavinin başlatılmasındaki 1-2 günlük bir gecikme, mortalitenin iki katına çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. *Candida* spp.'nin tespiti genellikle klasik mikrobiyolojik yöntemlerle sağlansa da örneklerde eş zamanlı bakterilerin olması, maya üremesini engelleyebilir. Bu nedenle, İK şüphesi varsa, kültür için selektif besiyeri, antijen tespiti

ve PZR testleri gibi tanı yöntemleri kullanılmalıdır. Farklı tanı yöntemlerinin kombinasyonu, daha erken tanı koymayı sağlayabilir (81).

2.8.1. Mikroskobik İnceleme

Deri ve tırnak kazıntıları gibi keratinize örnekler, epitelyal doku örnekleri ve vajinal akıntı örnekleri %10-30'luk KOH ile preparat hazırlanarak doğrudan mikroskop altında incelenir. Mikroskobik incelemede, tomurcuklanmış hücreler ve yalancı hif yapıları tespit edilir (1).

BOS, BAL ve idrar gibi sıvı örnekler santrifüj edildikten sonra, elde edilen sedimentten; doku biyopsisi gibi yumuşak dokular ise doğrudan preparat hazırlanarak gram boyasıyla boyandıktan sonra mikroskopla incelenir. Gram pozitif boyanan oval ya da yuvarlak şekilli kandida hücreleri gözlemlenir. Yalancı hiflerin varlığı, kandidanın dokuya invazyon yaptığını ve bu da enfeksiyon varlığını işaret eder, ama kesin tanı koydurmaz (1).

Candida türleri, dokuda en iyi periyodik asit-schiff (PAS) ve methenamin gümüş boyalarıyla tespit edilmektedir. Derin dokulardan alınan biyopsi örneklerinde maya hücrelerinin bulunması, kandidozun kesin tanısının koyulmasını sağlamaktadır (82) Mantarların tespiti için kalkoflor beyazıyla boyama da duyarlı bir yöntemdir, ancak bu işlem için floresan mikroskobu gereklidir. Maya hücrelerinin gerçek hif veya psödohif yapıları, kullanılan filtreye bağlı olarak tebeşir beyazı ya da parlak elma yeşili renkte refle vermektedir. Kalkoflor beyazı ile boyama yöntemlerine alternatif olarak germ tüp testi ve gram boyama kullanılmaktadır.

2.8.2. Kültür

Candida enfeksiyonlarının tanısında altın standart yöntem kültürdür. Etkenin izole edilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılabilmesine olanak tanıması, bu yöntemin en önemli faydalarındandır. *Candida* türleri genellikle SDA (antibiyotikli, sikloheksimitsiz/sikloheksimitli), koyun kanlı agar, Beyin kalp infüzyon agar (BHI; antibiyotikli, koyun kanlı), Mycosel veya Mycobiotic agar gibi rutinde kullanılan bakteriyolojik ve mikolojik besiyerlerinde iyi ürerler. Mycobiotic agar %0.04 sikloheksimit ve kloramfenikol içerdiği için *C. albicans'ın* üremesini sağlar. Ayrıca, kromojenik maddeler içeren seçici besiyerleri de kullanılabilir. Bu besiyerleri

hazırlanırken, eklenen sikloheksimit gibi antimikotik maddeler, kontaminant saprofit mantarların üremesini engellerken, gentamisin ve kloramfenikol ise bakterilerin üremesini önlemektedir (83). Örnekler, primer izolasyon besiyeri olan SDA'ya ekilerek oda sıcaklığında (22-26ºC) ve 37 ºC'de inkübe edilir. Çoğu patojen türü bu sıcaklıklarda üreyebilir. 24-48 saat içinde maya kolonileri belirginleşir. Oluşan *Candida* kolonileri, beyazdan krem rengine, mat ya da parlak, S tipinden buruşuk yapılı kolonilere kadar farklı renk ve yapıda olabilir. SDA besiyerinin yüzeyinde zar oluşturarak üreyebilme özelliği, *C. tropicalis ve C. krusei'nin* tanımlanmasında yardımcı bir test olarak kullanılabilir (83). Kültürde üreyen kolonilerden boyalı preparatlar hazırlanır. Spor ve hif varlığı açısından değerlendirilir. *Candida* türleri için gram ve giemza boyalarıyla hazırlanan preparatlar uygundur. Primer izolasyon aşamasında tür düzeyinde tanımlama, sadece bazı maya türleri için geçerlidir. Besiyerinde üreyen kolonilerden germ tüp testi yapılarak *C. albicans* tanımlanabilir. Bunun yanı sıra, identifikasyon amacıyla yapılan diğer fizyolojik ve biyokimyasal testler öncesinde, kültürlerin saf olduğundan emin olunmalıdır (83).

Dissemine İK ya da kandidemi şüphesi durumunda mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Ancak, kültür pozitifliği oranları %23-82 arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu oranlar, hastanın klinik durumu ve kullanılan kültür yöntemlerine bağlı olarak farklılık gösterebilir, bu nedenle kültürler birkaç kez tekrarlanmalıdır. Kan kültür negatifliği, kandidemi olmadığını gösterebileceği gibi, örnekteki kandida konsantrasyonunun yetersiz olmasına, mikroorganizmaların aralıklı olarak dolaşıma salınımına veya kandidemi olmadan derin yerleşimli kandidozun varlığına da bağlı olabilir. Kan kültürü tekniklerindeki gelişmelerle beraber duyarlılık oranı %50'lerden %70'e kadar çıkabilmiştir. Kan kültürü ile yapılan değerlendirmenin bir diğer sınırlaması, pozitif üreme sonuçlarının genellikle 2-3 gün içinde alınması, hatta bu sürenin 8 güne kadar uzayabilmesidir (84). Üreme hızını ve pozitiflik oranını arttırmak amacıyla, lizis santrifügasyon yöntemleri ve otomatize sistemler (üremenin sürekli izlenmesini sağlayan) geliştirilmiştir (83).

2.8.2.1. Çimlenme borusu (germ tüp) testi: Kültürde üreyen maya kolonilerinin identifikasyonunda kullanılan ilk yöntemlerden biri germ tüp testidir. *C. albicans*'ın tanımlanmasında en hızlı ve basit yöntemdir. Bu testte, ideal olarak insan kaynaklı serum kullanılsa da fetal sığır, koyun serumları ve tavşan plazması da

alternatif olarak kullanılabilir. Testin uygulanması için, kültürde üreyen kolonilerden alınan maya, 0.5 ml serum içerisine konulup karıştırılır ve tüp, 35-37 ºC'de 2-3 saat inkübe edilir. İnkübasyon süresi sonunda, lam-lamel arasında hazırlanan preparat mikroskopla incelenir. Maya hücresinden çıkan paralel uzantılar ve hücreden çıkış noktasında boğumlanma olmaması çimlenme borusu lehine değerlendirilir. *C. albicans* dışında, *C. stellatoidea ve C. dubliniensis* de çimlenme borusu oluşturabilir. Pseudo germ tüp oluşumu ise *C. tropicalis, C. krusei ve C. kefyr* de görülebilir (85).

2.8.2.2. Mısır unu-tween 80 agar: Germ tüp testi negatif olan mayaların identifikasyonunda kullanılır. Mısır unu-Tween 80 agar gibi besin açısından fakir besiyerleri, *Candida* türlerinin morfolojik özelliklerini değerlendirmede önemli rol oynar. Beslenme açısından uygun olmayan besiyerlerinde, mantarlar hayatta kalabilmek için yedek besinleri depolayan klamidospor formuna geçerler. Mayaların tür düzeyinde tanımlanmasında, Mısır unu-tween 80 agarda oluşturdukları blastokonidya, psödohif, gerçek hif ve klamidosporlar yapıları dikkate alınır. *C. albicans* izolatlarının >%90 Mısır unu-tween 80 agarda psödo ve gerçek hiflerle kümeler halinde yuvarlak blastokonidya oluşturur. Ayrıca, hiflerin uçlarında türe özgü kalın duvarlı "terminal klamidospor"lar karakteristik olarak bulunur. *C. tropicalis*, uzun yalancı hifleriyle tek tek veya kümeler halinde blastokonidyalar oluşturur. *C. glabrata* ise küçük oval blastokonidyalar oluşturur, ancak psödohif oluşturmaz. *C. krusei*, çapraz kibrit çöpleri şeklinde ve ağaca benzeyen uzun blastokonidyalar ile psödohif oluşturur. *C. parapsilosis*'te ise kısa psödohiflerin çevresinde tek tek veya küçük kümeler halinde blastokonidyalar görülür. Bu morfolojik özellikler, farklı *Candida* türlerini tanımlamak ve ayırt etmek için önemlidir (86).

2.8.2.3. Kromojenik agar: *Candida* türlerini, koloni renklerine göre ayırmaya olanak tanıyan besiyeridir. Bu amaçla kullanılan birçok kromojenik agar besiyeri mevcuttur. Özellikle *CHROMagar*, *C. albicans*, *C. krusei ve C. tropicalis* türlerinin identifikasyonunda kullanılır. 37ºC'de 48 saat inkübasyon sonrası, *C. albicans* türleri açık yeşil, *C. krusei* türleri pembe, *C. tropicalis* türleri koyu mavi-lacivert renkli koloniler oluşturur (85). Ticari kromojenik agar besiyerlerinde kullanılan farklı kitlere bağlı olarak, *Candida* türlerinin koloni renkleri değişebilir. Bu nedenle, ticari besiyerlerinin sağladığı yönergeler göz önünde bulundurulmalı ve elde edilen sonuçlar buna göre değerlendirilmelidir (19).

2.8.2.4. Karbonhidrat asimilasyon testleri: Asimilasyon, mayaların oksijen varlığında belirli bir karbonhidratı karbon kaynağı olarak kullanabilme yeteneklerini ortaya çıkaran bir testtir. *Candida'ların* tür düzeyinde tanımlanabilmesini sağlar. Günümüzde karbonhidrat asimilasyonu veya enzim aktivitesini saptamak amacıyla çeşitli testler mevcuttur. Bu testler belirli bir kimyasal profili ortaya koymak için farklı substratları içeren kuyucuklarda kolorimetrik ve florometrik ölçümler yaparak 24-72 saat içinde sonuç verebilirler (85).

2.8.3. Kültür Dışı Tanı Yöntemleri

2.8.3.1. Serolojik testler: Mantar enfeksiyonlarının tanısının yanı sıra, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takipte kullanılabilen serolojik testlerin rutinde kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır. Bu testler, mantar antijenleri, bunlara karşı gelişen antikorları ya da mantar metabolik ürünlerinin varlığını tespit etmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. Kandidiyazis tanısında tek başına kullanılabilecek bir serolojik test mevcut değildir. Antijen ve antikorların birlikte araştırıldığı testler, daha özgül sonuçlar vermektedir. Ayrıca, tek bir örnekten elde edilen sonuçların duyarlılığı düşük olduğundan, ardışık olarak alınan birden fazla örneğin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi, testlerin özgüllüğünü ve duyarlılığını artıracaktır. Bu testlerden elde edilen sonuçlar, kültür sonuçları ve hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir (87).

Mannan, yüksek immünojenik özellikte bir antijendir. *Candida* enfeksiyonları sırasında dolaşıma geçer. Sağlıklı bireylerde antikorlar tarafından hızla kandan uzaklaştırıldığı için, özellikle immünsüprese hastalarda daha etkin olarak kullanılabilir. ELISA, lateks aglutinasyon temelli testlerle serumda mannan antijeni saptanabilmektedir (87). Mannan, dolaşımdan hızla temizlendiği için ardışık alınan serum örneklerinde tespit edilmesi, testin duyarlılığını artırabilir. Bu test yüksek özgüllük göstermekte olup, invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tanısında mannan antijen ve antikorunun birlikte değerlendirilmesi, serolojik tanıyı daha anlamlı hale getirebilir (87). Mannan antikorların enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ayrımı yapamaması, özellikle immünsüprese hastalardan elde edilen yanlış negatif sonuçlar testin duyarlılığını düşürürken, kolonizasyon nedeniyle elde edilen yanlış pozitif sonuçlar ise testin özgüllüğünü azaltmaktadır (87).

1,3-β-D-glukan; *Zygomycetes* dışındaki mantarların hücre duvarında bulunur. Polisakkarit yapıdadır. Testin avantajları arasında invaziv mantar enfeksiyonlarını ekarte edebilmesi, kısa sürede antifungal tedaviye başlanmasını sağlaması ve antifungal tedaviden sonuçlarının etkilenmemesi sayılabilir. Dezavantajları arasında ise herhangi bir mantar enfeksiyonuna spesifik olmaması, birçok nedene bağlı yalancı pozitifliklerin görülebilmesi sayılabilir. Örneğin β-D-glukan içeren selüloz filtre ve gazlı bez gibi malzemelerin kullanımı, *Streptococcus*, *Pseudomonas* gibi bakteriyemilerle birlikteliği, sefepim, kolistin, amoksisilin-klavunat kullanımı yalancı pozitifliğe neden olabilir (87)

2.8.3.2. Moleküler yöntemler:

-Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): *Candida* türlerinin klinik örneklerde tespiti için PZR gibi moleküler teknikler araştırılmakta ve hızlı tanı konulması hedeflenmektedir. Ayrıca, bu yöntemlerin etkinliğini artırmak ve doğru sonuçlar elde edebilmek amacıyla standartların oluşturulmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (88). PZR testinin duyarlılığı, invaziv kandida enfeksiyonu olan hastalarda %95, özgüllüğü ise %92 olarak saptanmıştır (89). Bu verilerle kan kültüründen daha duyarlı olarak bulunmuştur. Dezavantajları arasında maliyetinin yüksek olması ve henüz standardizasyonunun sağlanamamış olması yer alır. Bu faktörler, PZR testinin yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

-T2 *Candida* MR: *Candida* türlerinin izolasyonuna gerek duymadan, doğrudan tam kan örneklerini analiz ederek türleri tanımlayan ilk PZR tabanlı testtir. İK tanısında sensitivitesi %91, spesifitesi ise %99 olup, 4 saat içinde sonuç verebilen yeni bir yöntemdir (90).

-MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry): MALDI-TOF MS yöntemi, son yıllarda mikroorganizmaların tanımlanması amacıyla klinik laboratuvarlarda giderek daha fazla kullanılan bir analitik tekniktir (91). Bu yöntemle, bakteri ya da mayaların tanımlanması, kütle spektrumlarının ölçülmesi, elde edilen veriler ile mevcut veri tabanındaki bilgiler arasında karşılaştırmalar yapılması ve kütle spektrumları arasındaki en yakın eşleşmeye göre tür ya da cins düzeyinde sonuçların elde edilmesi

sağlanır (92). Kütle spektrometrisi yöntemi, *Candida* türlerinin tanısı, identifikasyonu ve sınıflandırılması için en etkili yöntemlerden biridir (93).

2.9. ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Amfoterisin B, yıllar boyunca sistemik kullanımda tek etkili antifungal olarak yer almıştır. Oldukça etkili olmakla birlikte, aynı zamanda yüksek toksisiteye sahiptir. Son yıllarda daha az toksik olan azollerin ve ekinokandinlerin kullanımı devrim yaratmıştır. Bu antifungaller hedefe yönelik tedavi imkanı sunduğu için daha az toksiktir. Ancak kandidemi gelişme riski taşıyan hastaların sayısının artması, ekinokandin ve azollere dirençli mikroorganizmaların tespiti, antifungal tedaviye yeni zorluklar getirmiştir (52).

2.9.1. Poliyen Antifungaller

2.9.1.1. Amfoterisin B: Amfoterisin A ve B *Streptomyces nodosus* tarafından üretilir. Amfoterisin A'nın klinikte kullanımı yoktur (94). Amfoterisin B (ve lipid formulasyonları) fungisidaldir ve en az iki farklı şekilde antifungal aktivitesini gerçekleştirir. Birinci mekanizma, membranındaki ergosterole geri dönüşümsüz olarak bağlanmasıdır. Bu bağlanma ile hücre membranındaki iyon kanallarını açarak, osmotik dengenin bozulmasına; o da hücre lizisine yol açar. İkinci mekanizma ise, amfoterisin B'nin oksidatif reaksiyonlar yoluyla doğrudan membran hasarına neden olmasıdır (5). Amfoterisin B, memeli hücre membranında yer alan kolesterole az da olsa bağlanabilir. İlacın bazı yan etkilerinden bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Mantarlar membrandaki ergosterol miktarını azaltarak veya ergosterole bağlanma noktasını değiştirerek, Amfoterisin B'ye direnç geliştirebililer (polien direnci). *Pseudallescheria boydii, C. lusitaniae, C. gulliermondii ve C. krusei'de*, amfoterisin B'ye doğal direnç görülmektedir (95).

Lipid formülasyonları amfoterisin B'nin terapötik indeksini iyileştirirken, yan etkilerinin azalmasına ve yüksek dozlarda kullanımına olanak sağlanmıştır.

2.9.1.2. Nistatin: Cilt ve oral lezyonlarda topikal olarak kullanılmaktadır. Nefrotoksisite nedeni ile sistemik kullanılmaz.

2.9.2. Azoller

Azoller, imidazol (ketokonazol ve mikonazol) ve triazol (flukonazol, vorikonazol, posakonazol itrakonazol, isavukonazol, ravukonazol, albakonazol) olarak 2 gruba ayrılan sentetik bileşiklerdir. Ergosterol sentezini engelleyerek antifungal etkinlik gösterirler. Ergosterol sentezini de fungal sitokrom P450 14α demetilaz enzimini inhibe ederek gerçekleştirirler. İnsan enzimine kıyasla, fungal sitokrom P450'ye daha yüksek bir afiniteyle bağlanarak, fungal hücre membranına selektif toksisite yaparlar. Tedavi ve profilaksi amacıyla azol kullanımının artması, azol direncinin de artmasına yol açmaktadır (94). Azollere karşı direnç fungistatik olmaları nedeniyle daha belirgindir. Hedef enzim yapısındaki değişiklikler, permeabilitede artış, eflüks pompalarının aktif hale gelmesi gibi yollarla direnç gelişebilir.

2.9.2.1. Ketokonazol: Ergosterol biyosentezi için gerekli olan lanosterol sentezini inhibe eder. Hücre zarının akışkanlığını arttırarak, mantarın büyümesini önler.

2.9.2.2. Flukonazol: Triazol türevidir. Suda iyi çözünen flukonazolun BOS'a geçişi mükemmeldir. Diğer azollere kıyasla oral biyoyararlanımı yüksektir. Karaciğerdeki mikrozomal enzimlerle en az etkileşimde olan azol grubu ilaçtır. Bu nedenle diğer ilaçlarla da daha az etkileşir. Çeşitli fungal enfeksiyonlarda oral ve iv formda, gerekirse yüksek dozda kullanılabilir (94). Dezavantajı *Aspergillus spp., Mucormycetes, Fusarium spp.,* gibi fırsatçı küflere karşı etkisizdir. Flukonazole karşı intrensek direnç *Candida krusei'de* görülürken, *C. glabrata'nın* bazı izolatlarında ise doza bağımlı duyarlılık (DBD) ya da direnç izlenmektedir (5).

2.9.2.3. İtrakonazol: Triazol türevidir. Geniş antifungal etki spektrumuna sahiptir. *Candida* türleri, *Aspergillus türleri, C. neoformans, Trichosporon türleri*, dimorfik mantarlardan; *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis ve Sporothrix schenkii'ye* etkili olduğu bilinmektedir (96).

2.9.2.4. Vorikonazol: Flukonazolün triazol yapısındaki değişiklikle oluşturulan bu azol türevi, invaziv fungal enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisinde tercih edilebilen bir ilaçtır. *Candida spp.* (*C. krusei* gibi flukonazole dirençli türler

dahil) ve *Aspergillus* türlerine karşı etkilidir. İV ve oral formu mevcuttur. Özellikle CYP2C19 dahil olmak üzere sitokrom enzimlerinin metabolizmasında önemli bir rol oynar, bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır (97).

2.9.2.5. Posakonazol: *Aspergillus ve Candida* türleri dahil birçok mantara karşı etkili geniş spektrumlu azoldür. Oral tablet, oral süspansiyon ve İV formları mevcuttur. İnvaziv fungal enfeksiyonların sistemik tedavisinde ya da profilaksisinde kullanılmaktadır (94).

2.9.2.6. İsavukonazol: Etki spekturumu posakonazole benzerdir. İnvaziv mukormikozis ve invaziv aspergillosis tedavisinde kullanılabilir (94).

2.9.3. Ekinokandinler

Ekinokandinler diğer antifungallerden farklı olarak, hücre duvarına etki ederler. β-(1,3)-D glukan sentezini inhibe ederek, hücre duvarının oluşmasını engellerler. Bu grup içerisinde anidulofungin, mikafungin ve kaspofungin olmak üzere üç ajan bulunur. *Candida* ve *Aspergillus* türlerine (amfotersin B ve azollere dirençli suşlar dahil) karşı çok etkilidirler (95, 98). *Candida* türleri için fungisidal etki gösterirken, *Aspergillus spp.* karşı fungistatiktir. Anidulafungin, kaspofunginin ve mikafungin etkinlikleri açısından yapılan çok uluslu çalışmalarda herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (99).

2.9.3.1. Kaspofungin: İnvaziv aspergillozis, febril nötropeni, invaziv ve özefageal kandidiyazis tedavisinde kullanılır. Yan etki profili ise oldukça güvenlidir. İlaç-ilaç etkileşimleri genellikle sınırlıdır, ancak siklosporin kullanan kişilerde dikkatli olunmalıdır.

2.9.3.2. Anidulofungin: Hepatik eliminasyonu yoktur. Karaciğer ya da böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Çoğu *Candida* türüne fungisidal aktivite gösterdiği için özellikle nötropenik olmayan kandidemide ve İK tedavisinde kullanılmaktadır (100).

2.9.3.3. Mikafungin: İnvaziv ve özefageal kandidiyazis tedavisi ile kök hücre nakli yapılan nötropenik hastalarda profilakside kullanılır. *Aspergillus* ve tüm *Candida* türlerine (*C. albicans* dahil) etkilidir (5).

2.9.4. Antimetabolitler

2.9.4.1. Flustozin: 1970'ten beri kullanılmaktadır. Flusitozin, pirimidin metabolizmasını bozarak; mantar hücresinde DNA, RNA (ribonükleik asit) ve nükleik asit sentezine engel olur. *Cryptococcus* ve *Candida* türlerine karşı fungisidal etki gösterirken, *Aspergillus* gibi küfler üzerinde etkisiz kalmaktadır. Santral sinir sistemine ve göze geçişi iyidir. Tedavi sırasında direnç gelişebildiği için kombine kullanımı önerilmektedir. Hepatotoksisite ve kemik iliği depresyonu en önemli yan etkileridir (101).

2.10. KANDİDA ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Kandida enfeksiyonların tedavisinde farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Etkili tedavi için geniş spektrumlu, vücut doku ve sıvılarına iyi dağılan ve düşük toksisiteye sahip ilaçların tercih edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, mortalite ve morbiditenin azaltılması amacıyla tedaviye en kısa sürede başlanması gerekmektedir.

IDSA tarafından yayınlanan rehberlerde, tedavi yaklaşımları nötropenik ve nötropenik olmayan hasta gruplarına göre farklılık göstermektedir. Nötropenik olmayan hastalarda tedavi için ilk seçenek olarak ekinokandin grubundan kaspofungin ve anidulafungin önerilmektedir. Her iki tedavi seçeneği için de yükleme ve idame dozları belirlenmiştir. Daha önce azol profilaksisi almayan, sepsis ya da septik şok kliniği olmayan hastalarda, alınan örneklerde flukonazole duyarlı *Candida* tespit edilmişse, flukonazol tedavisinin tercih edilebileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, tüm İK hastalarından izole edilen *Candida* türüne antifungal duyarlılık testi yapılmalıdır. *C. glabrata* gibi ekinokandin direnci görülebilen *Candida* türlerinin alternatif tedavisinde lipozomal amfoterisin B kullanılabilir (3).

Nötropenik hastalarda da başlangıç tedavisinde ekinokandin grubu antifungaller önerilmektedir. Amfoterisin B, etkili bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, ekinokandin grubuna kıyasla daha fazla toksisiteye sahip olduğu için, durumu kritik olan ya da ekinokandinlere karşı direnç saptanan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir. İlk seçenek olarak başlanan ekinokandin ya da amfoterisin B tedavisi;

hastanın kliniği stabilleşirse, alınan kültürde flukonazol duyarlılığı varsa ve kontrol kan kültürü sterilse, deeskale edilerek flukonazolle değiştirilebilir (3).

Tedavi süresi ise enfeksiyonun yayılımına göre farklılık göstermektedir. Kandidemi tedavisinde metastatik enfeksiyon bulgusu yoksa negatif kan kültüründen itibaren antifungal tedaviye en az 14 gün daha devam edilmesi önerilmektedir (3).

2.11. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ (AFDT)

İmmünsüprese hasta sayılarındaki artışla birlikte, invaziv mantar enfeksiyonlarının sıklığı da artmakta ve antifungal ilaçların kullanımı daha yaygın hale gelmektedir. Dirençli türlerin ortaya çıkması AFDT önemini giderek arttırmaktadır. Bu testler, etkili tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve direnç gelişiminin izlenmesinde kritik rol oynamaktadır (102).

İlk kez 1982 yılında Amerika'da Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) tarafından Antifungal Duyarlılık Deneyleri Alt Komitesi oluşturulmuş ve yoğun çalışmalar sonucu on yıl sonra *Candida* türleri ve *C. neoformans* için bazı antifungallere (amfoterisin B, flukonazol, ketokonazol, flusitozin) karşı in vitro duyarlılığı ölçmeye yönelik standartlaştırılmış bir referans makrodilüsyon yöntemi M27-P belgesi geliştirilmiştir. Bu yöntem, yalnızca referans laboratuvarlarında kullanılabilirken, rutin laboratuvarlarda daha pratik ve hızlı uygulanabilen bir alternatifin geliştirilmesi amacıyla mikrodilüsyon belgesi M27-T yayımlanmıştır. Bu belgenin ardından, antifungal duyarlılık testlerinin standartlaştırılması amacıyla M27 dokümanı oluşturulmuştur. Yeni antifungal ilaçların dahil edilmesiyle oluşturulan M27-A3 rehberi ve ek bilgi dokümanı 2008 yılında, M27-S4 rehberi 2012'de, M-60 rehberi 2017 yılında ve son olarak M27-M44S 2022 yılında güncellenerek yayımlanmıştır (103, 104).

Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) gibi organizasyonlar, in vitro AFDT'nin teknik özelliklerini standartlaştırmak ve sınır değerlerini belirlemek amacıyla kurulmuştur. EUCAST Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi, 1997'de kurulmuş olup, 2008'de

hem mayalar hem de küfler için ilk standart duyarlılık testi yayımlanmış, 2020'de E.Def 10 dokümanı ve son olarak 2024'te E.Def 11 dokümanı olarak güncellenmiştir (102, 105).

2.11.1. Dilüsyon Temeline Dayalı Yöntemler

İn vitro duyarlılık testleri, tedaviye yönelik in vivo yanıtların tahmin edilmesine yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemle, en sık görülen beş *Candida* türüne karşı flukonazol, vorikonazol, ekinokandinler ve amfoterisin B için sınır değerler belirlenmiştir. Mayalar için geçerli referans yöntemler; CLSI tarafından standartize edilen sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi (CLSI, M27-A3) ve disk difüzyon yöntemi (CLSI M-44A) ile EUCAST tarafından geliştirilen SMD yöntemidir (EUCAST E Def. 10). Kullanılan antifungal ilaç için klinik sınır değer (KSD) veya epidemiyolojik cut-off noktası (ECV) belirlenerek tedavi stratejisi oluşturulabilir. Bu değerler, enfeksiyon etkeninin duyarlılık durumunu anlamaya ve doğru tedavi seçeneğini belirlemeye yardımcı olur. Referans mikrodilüsyon yöntemlerinin dezavantajları arasında; sonuç verme süresinin uzun olması ve azoller için bazı türlerde minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçlarının okunmasında zorluklar yer almaktadır (106).

2.11.1.1. Makro ve mikrodilüsyon yöntemi: Antifungal sıvı makrodilüsyon yöntemi, başlangıçta CLSI tarafından önerilen ilk standart yöntemdir. Ancak, yüksek maliyeti, uzun zaman alması ve uygulamadaki zorlukları nedeniyle yerini SMD yöntemine bırakmıştır. SMD yöntemi, antifungal duyarlılık testleri arasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Mikrodilüsyon, düşük maliyeti, makrodilüsyona göre hızlı sonuç verme özelliği ve standardize edilebilir yapısıyla laboratuvarlarda tercih edilmektedir (107).

SMD yöntemi hem mayalar hem de küflere karşı antifungal ilaçların etkinliğini in vitro ortamda değerlendiren bir tekniktir. Bu yöntemde, farklı konsantrasyonlardaki ilaçlarla hazırlanan çok kuyucuklu mikrodilüsyon plakları kullanılır. Test edilecek organizmalarının standartlaştırılmış süspansiyonu, bu plaklardaki kuyucuklara inoküle edilir. Mayalar 35°C'de 24-48 saat inkübe edilirken, küfler 48-96 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında, her kuyucuktaki büyüme gözlemlenir ve MİK değeri belirlenir. CLSI verilerine göre amfoterisin B için MİK değeri, üremenin görülmediği

en düşük konsantrasyon olarak kabul edilir. Azol grubu ilaçlarda ise MİK, üremede %50'den daha fazla azalmanın gözlendiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır (108).

EUCAST sıvı mikrodilüsyon testi, daha yüksek inokulum ve glukoz miktarı kullanılması ve 35°C'de 24 saatlik inkübasyon sonrası MİK değerlerinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi gibi bazı farklılıklar gösterir. EUCAST yöntemi *Candida* türlerinde amfoterisin B, anidulafungin, mikafungin, flukonazol, posakonazol ve vorikonazol gibi antifungal ilaçlar için sınır değerlerin belirlenmesinde kullanılır (109).

2.11.1.2. Agar dilüsyon yöntemi: Agar besiyeri hazırlanırken, çeşitli ilaç dilüsyonları eklenir ve ilaçsız besiyeri üreme kontrolü amacıyla hazırlanır. Maya süspansiyonu, 0.5 McFarland yoğunluğunda hazırlanır ve her bir besiyerine 1-3 µl ekim yapılır. Ekim yapıldıktan sonra, 30°C'de 24 saatlik inkübasyona bırakılarak üreme durumu değerlendirilir. Üremenin olmadığı en düşük ilaç konsantrasyonu, MİK değeri olarak kabul edilir.

2.11.2. Difüzyon Yöntemleri

2.11.2.1. Disk difüzyon yöntemi: CLSI M-44A rehberine göre, *Candida* türlerinde ekinokandinler ve flukonazol için agar bazlı disk difüzyon yöntemi uygulanır. Besiyeri olarak glukoz ve metilen mavisi içeren Mueller Hinton kullanılır. Bu yöntemle elde edilen kalitatif sonuçlar, 24-48 saatlik inkübasyon süresinin ardından değerlendirilir. Disk difüzyon yöntemi, kullanışlı ve ekonomik bir seçenek olmasına rağmen sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Bunun nedeni, zon çapı sınır değerlerinin yalnızca mikafungin, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol için belirlenmiş olmasıdır (110).

2.11.2.2. Gradiyent test yöntemi: Antifungal duyarlılığın değerlendirildiği yöntemlerden biridir. Ticari olarak temin edilebilen Epsilometre testlerinde (E-test) gradyan bazlı şeritler kullanılır. Bu test, kullanım kolaylığı sağlar ve genellikle glukoz eklenmiş RPMI besiyerinde uygulanması önerilir (110).

2.11.3. Akımsitometri (Flowcytometry) Temeline Dayanan Yöntemler

Mantar hücreleri, farklı konsantrasyonlarda sulandırılmış antifungal ajanlara maruz bırakılır. Ardından hücreler floresan boya ile boyanır ve flow sitometri cihazıyla floresan ölçümü yapılır. Floresandaki değişiklikler, antifungal ajan kaynaklı hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilir ve bu değişiklik, hücre canlılığındaki azalma ile ilişkilendirilir. Bu yöntem, mantar hücrelerinin antifungal tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek için kullanılır (110).

2.11.4. Ticari Mikrodilüsyon Yöntemleri

2.11.4.1. Sensititre Yeast One Colorimetric Plate (Thermo Scientific, USA): Sensititre Yeast One kolorimetrik antifungal paneli, SMD yöntemine dayalı olarak geliştirilmiş ticari bir testtir. Bu panel, antifungal ajanların seri dilüsyonlarını içeren 96 kuyucuklu bir plaktan oluşur. Her kuyucuk, kolorimetrik üreme göstergesi olarak alamar mavisi içerir. Bu özellik sayesinde, mantar üremesi ve MİK değerinin belirlenmesi, belirli bir üreme miktarı yerine kuyucuklardaki renk değişikliğine dayanarak yapılır. Plakların oda sıcaklığında yaklaşık 2 yıla kadar raf ömrüne sahip olması, nadiren duyarlılık testinin yapıldığı laboratuvarlar da dahil olmak üzere tüm laboratuvarlarda kullanımını ideal hale getirir. Bu panel, CLSI'da belirtilen standart SMD referans yöntemi ile yüksek uyum gösterir ve *Candida* türlerinin duyarlılığını saptamak için sıklıkla tercih edilen ticari bir yöntemdir (102).

2.11.4.2. Vitek-2 Yeast Susceptibility Test (Biomérieux, France): Vitek-2 AST YS08 (bioMérieux, France) sistemi, *Candida* türleri için MİK değeri belirlemek amacıyla spektrofotometrik okumalar yapan tam otomatik bir sistemdir. Bu otomatik sistem, kullanım kolaylığı sağlar, maliyeti düşürür ve sonuç alma süresini kısaltır. Ancak, dirençli suşlar üzerindeki performansına dair veriler sınırlıdır. Vitek-2 sistemi, antifungal ajanların farklı konsantrasyonlarına sahip kuyucuklar içeren kartlar kullanır. İzolatlar, salin içinde standart konsantrasyona ayarlandıktan sonra, ilaç kuyucuklarını rehidrate etmek amacıyla kullanılır ve kart, bir Vitek-2 kart okuyucu/inkübatöre yerleştirilir. Her kuyucuk içindeki büyüme, optik bir tarayıcı ile 36 saate kadar (ortalama 12-14 saat) izlenir. Bu süreç sonunda, karttaki her antifungal ajan için MİK değeri ve yorumlayıcı kategori içeren bir rapor oluşturulur. Bu testin sağladığı otomasyon, oldukça yüksek test hacmine sahip klinik mikrobiyoloji laboratuvarları

için ideal bir çözümdür. Özel mikoloji eğitimi gerektirmez ve SMD ile karşılaştırılabilir doğru sonuçlar sağlayan hızlı bir AFDT yöntemidir. Bu özellikleri sayesinde, laboratuvarlarda verimliliği artırır ve zaman tasarrufu sağlar (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2020 - 30 Eylül 2023 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi ve dahili servisler ile yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören, kandidemi tanısı alan, 18 yaş ve üzeri toplam 120 hasta ve bu hastalardan izole edilen 127 *Candida* izolatı dahil edildi. Bu hastaların 115'inde tek bir kandidemi atağı, beşinde ise birden fazla kandidemi atağı gözlenmiştir (üç hastada iki kandidemi atağı, iki hastada üç kandidemi atağı). Risk faktörleri araştırılırken hastaların ilk kandidemi atakları çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtları hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenerek, dahil etme kriterlerine uyan tüm hastalara ulaşılması hedeflendi. Etik kurul onayı; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından HNEAH-KAEK 2024/KK/29 karar numarasıyla 26.02.2024 tarihli olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- En az 1 şişe kan kültüründe *Candida* spp. üremesinin saptanması
- 1 Ocak 2020 - 30 Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi görmüş olmak

Hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaşının altında olmak
- Kandidemi tanısı olmaması
- Hasta dosyası ve bilgilerine ulaşılamaması

3.1. TANIMLAR

Klinik belirti ve bulguları olan bir hastada en az bir kan kültüründe kandida türlerinin izole edilmesi kandidemi olarak tanımlanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ

Hastalara ait; yaş, cinsiyet, yatarak tedavi gördüğü klinik, komorbiditeler (koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyaliz, maligniteler, organ nakli, hematolojik hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, immünsüpresif tedavi alma durumu, HIV/AIDS veya immünsüpresyona yol açan hastalıklar, COVİD-19, altta yatan diğer hastalıklar), risk faktörleri (travma/yanık, intravenöz ilaç kullanımı, kemoterapi, kortikosteroid, sepsis, nötropeni, son 3 ay içinde intraabdominal cerrahi girişim öyküsü, splenektomi, son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı ve bakteriyemi varlığı, daha önce antifungal profilaksi alma durumu, kateter gibi yabancı cisimlerin varlığı, TPN ya da perkütan gastroenterostomi (PEG) ile beslenme öyküsü, mekanik ventilasyon varlığı, üriner kateter varlığı), kan kültüründe üreyen etkenler ve prognoz bilgileri kaydedildi.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına, kandidemi tanısından önceki 1 ay içerisinde 7 gün ve daha uzun sürede antibiyotik kullanan, kortikosteroid kullanımına, prednizonu ≥ 10-20 mg dozda 14 gün ve daha uzun süreli kullanan hastalar dahil edilirken, sepsis kategorisine septik şok kriterlerini sağlayan ve beraberinde kandidemi görülen hastalar dahil edildi.

Hastalarda *Candida* üremesinin tespit edildiği ilk kan kültürünün alındığı tarih tanı anı olarak belirlendi. Bu tarihten sonra otuz gün içinde gerçekleşen ölümler, kandidemiye atfedilebilen mortalite olarak değerlendirilirken, kandidemi tedavisi tamamlanan ancak başka sebeplerle hastane yatışı devam eden hastalar kandidemi açısından kür olarak kabul edildi.

3.3. MİKROBİYOLOJİK TEKNİKLER

Hastanemizin Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür şişeleri, BD BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) cihazında 35ºC'de beş gün inkübe edildi. Cihaz 'üreme pozitif' sinyali verdiğinde, kan örnekleri koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa), çikolata agar (bioMérieux, Fransa) ve MacConkey agar (bioMérieux, Fransa) katı besiyerlerine ekilerek 37°C'de aerop şartlarda 48 saat inkübe edildi. Besiyerlerinde üreme tespiti için günlük olarak inceleme yapıldı. Üreyen mikroorganizmaların tanımlanması, konvansiyonel yöntemlerle (koloni görünümü, gram boyama) yapıldı. Maya izlenmesi halinde *C. albicans* ön tanısı için germ tüp testi

uygulandı. Pozitif çıkan örnekler *C. albicans*, negatif olanlar ise *NAC* türleri olarak belirlendi. Maya izlenen örnekler identifikasyon ve antifungal çalışılması için İSLAB-2 merkez mikoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen 127 izolatın tanımlanması MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa), AFDT'si ise VITEK 2 Compact sistemi (bioMérieux, Fransa) ile yapıldı. Ayrıca suşlar triptik soy buyyon besiyerine inokule edildikten sonra çalışmanın ikinci aşamasına kadar -70 °C'de saklandı. Prospektif olarak broth mikrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılıkları çalışılacağı zaman, SDA besiyerine iki kez pasaj alınarak izolatların canlandırılması sağlandı. Broth mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK değerleri CLSI-M60 rehberinde belirtilen türe özgü KSD'ye göre değerlendirildi (111). Bu rehberde KSD belirtilmeyen *NAC* türleri ve antifungallerde ise sonuçlar ECV ile yorumlanırken, KSD ve ECV'leri bulunmayan türlerde sadece MİK sonuçları verildi (112).

CLSI rehberinde KSD veya ECV değerleri belirtilmeyen *C. auris'te* MİK sonuçları CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından önerilen geçici sınır değerlere göre yorumlandı (113). CDC, amfoterisin B için geçici sınır değeri ≥2 µg/mL olarak belirlerken, anidulofungin için ≥ 4 µg/mL, kaspofungin için ≥ 2 µg/mL, mikafungin için ≥ 4 µg/mL, flukonazol için ≥32 µg/mL olarak belirlemektedir (113).

3.3.1 Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi (SMD)

Suşların AFDT'leri CLSI M27-A3 kılavuzu önerilerine uygun olarak referans yöntem olan SMD testi ile yapıldı. Tüm suşların amfoterisin B, anidulafungin, mikafungin, posakonazol, vorikonazol ve flukonazol için MİK değerleri belirlendi. Elde edilen MİK değerleri CLSI M60 önerilerine göre değerlendirildi. Kontrol amacıyla *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 standart suşları kullanıldı (114).

Yöntemin uygulanması aşağıda belirtilmiştir.

3.3.1.1.RPMI 1640 besiyerinin hazırlanması:

-Malzemeler (1 litre RPMI 1640 için):

1. Besiyeri: 10,4 g RPMI 1640, bikarbonatsız, L-glutaminli, pH indikatörlü (Sigma Chemical Co, USA)

2. Tampon tuz: 34,53 g 0,165M MOPS (3-N-morpholino propanesulfonic acid) (Sigma Chemical Co, USA)

3. pH metre

4. Distile su: 1000 mL

5. 1 M NaOH

6. Filtrasyon için gerekli malzeme: 50 mL'lik enjektör, 0,22 µm'lik enjektör filtre (Sartorius®, Almanya), 100'er mL alabilecek steril kapaklı şişeler

-İşlemler:

1. Silindirik mezür içine 900 mL distile su konuldu.

2. 10,4 g toz halindeki RPMI 1640 eklendi ve çözülmesi sağlandı.

3. Daha sonra 34,53 g 0,165 M MOPS ile tamponlandı ve manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

4. Homojen hale gelen besiyerinin pH'sı oda ısısında 1 M NaOH kullanılarak pH 7'ye ayarlandı.

5. Total hacim 1 L olacak şekilde distile su eklenip pH değeri ölçümü tekrarlandı.

6. Filtre ile süzme işlemi yapıldı ve besiyeri steril şişelere dağıtıldı.

7. +4°C'de saklandı.

3.3.1.2. Antifungal stok solüsyonlarının hazırlanması: Antifungal etken madde olarak;

- Amfoterisin B (Sigma Chemical Co, USA)
- Anidulafungin (Sigma Chemical Co, USA)
- Mikafungin (Sigma Chemical Co, USA)
- Vorikonazol (Sigma Chemical Co, USA)
- Posakonazol (Sigma Chemical Co, USA)
- Flukonazol (Sigma Chemical Co, USA) ilaçları kullanıldı.

-İşlemler:

1. Antifungal ilaç miktarları CLSI M27-A3 kılavuzu önerilerine uygun olarak

Ağırlık (mg) = [Hacim (ml) x Konsantrasyon (µg/ml)] / Potens (µg/mg)

formülüne göre hesaplandı (114).

2. Antifungal ilaçlar dimetil sülfoksid [DMSO (Merck, Almanya)] içinde çözdürüldü (CLSI M27-S4) (115).

3. Hazırlanan stok solüsyonlar, herbirinde 1 mL olacak şekilde steril eppendorf tüplere aktarılarak kullanım aşamasına kadar -70 °C'de saklandı.

3.3.1.3. Antifungal dilüsyonlarının ve test plaklarının hazırlanması: Çalışmaya başlamadan önce ilaç stok solüsyonları oda ısısına getirildi ve her biri RPMI besiyeri ile sulandırılarak her ilaç için final konsantrasyonların 2 katı olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Sonuç olarak 10 farklı dilüsyon ile son konsantrasyon; amfoterisin B için 16-0,03 µg-mL, vorikonazol, posakonazol, anidulafungin ve mikafungin için 8-0,015 µg-mL, flukonazol için 32-0,06 µg-mL olacak şekilde konsantrasyon aralıkları elde edildi.

Antifungal ilaçların RPMI içinde dilüsyonları 10 adet steril falkon tüpte hazırlandı. Sonra sırasıyla:

a. 1. tüpe amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, anidulofungin ve mikafungin için 19 mL RPMI eklenirken, her bir stok antifungalden 1 mL eklendi.

b. 2. tüpe 5 mL RPMI ve 1. tüpten 5 mL eklendi.

c. 3. tüpe 15 mL RPMI ve 1. tüpten 5 mL konuldu.

d. 4. tüpe 5 mL RPMI ve 3. tüpten 5 mL ilave edildi.

e. 5. tüpe 7,5 mL RPMI ve 3. tüpten 2,5 mL konuldu.

f. 6. tüpe 17,5 mL RPMI ve 3. tüpten 2,5 mL eklendi.

g. 7. tüpe 5 mL RPMI ve 6. tüpten 5 mL konuldu.

h. 8. tüpe 7,5 mL RPMI ve 6. tüpten 2,5 mL ilave edildi.

i. 9. tüpte 17,5 mL RPMI ve 6. tüpten 2,5 mL konuldu.

j. 10. tüpte 5 mL RPMI ve 9. tüpten 5 mL eklendi.

Çalışma için 96 kuyucuklu steril U tabanlı mikroplaklar kullanıldı. Her bir yatay sıraya en yüksek ilaç konsantrasyonu birinci kuyucukta, en düşük ilaç konsantrasyonu 10. kuyucukta olacak şekilde seri olarak antifungal ilaç dilüsyonlarından 50 µl dağıtıldı. Mikroplakların 11 ve 12. kuyucuğuna ise 100 µl

sadece RPMI besiyeri konuldu. Böylece 11. kuyucuk antifungal solüsyonu eklenmeden test edilecek *Candida* türü eklenerek üreme kontrolü olarak kullanılırken, 12. kuyucuk ise sterilite kontrolü olarak kullanıldı. Eğer inokulumlar bu aşamada eklenmeyecek ise mikroplaklar -70°C'de saklanmak üzere kaldırıldı ve çalışma öncesi oda sıcaklığında bir süre bekletildi.

3.3.1.4. Test edilecek suşların hazırlanması:

1. Test edilecek suş SDA'ya ekilerek bir gece inkübe edildi.

2. Her suş için bir adet 5 mL steril serum fizyolojik, bir adet 4,75 mL RPMI 1640 ve bir adet 4,90 mL RPMI 1640 içeren tüp hazırlandı.

3. Steril serum fizyolojik içeren tüpte 0,5 McFarland (yaklaşık $1\text{-}5x10^6$ CFU/mL) ile uyumlu maya süspansiyonu hazırlandı.

4. Hazırlanan 0,5 McFarland'a uygun süspansiyondan 250 µL alınıp, ilk olarak 4,75 mL RPMI içeren tüpe konularak 1/20 oranında seyreltildi.

5. Sonra seyreltilmiş karışımın bulunduğu tüpten 100 µL alınıp 4,9 mL RPMI içeren tüpe konularak 1/50 oranında daha seyreltildi.

Son maya süspansiyonu 1/1000 kez seyreltilmiş olup ($1\text{-}5x10^3$ CFU/mL) mikroplağa ekim için kullanıldı.

3.3.1.5. Testin uygulanması ve değerlendirilmesi:

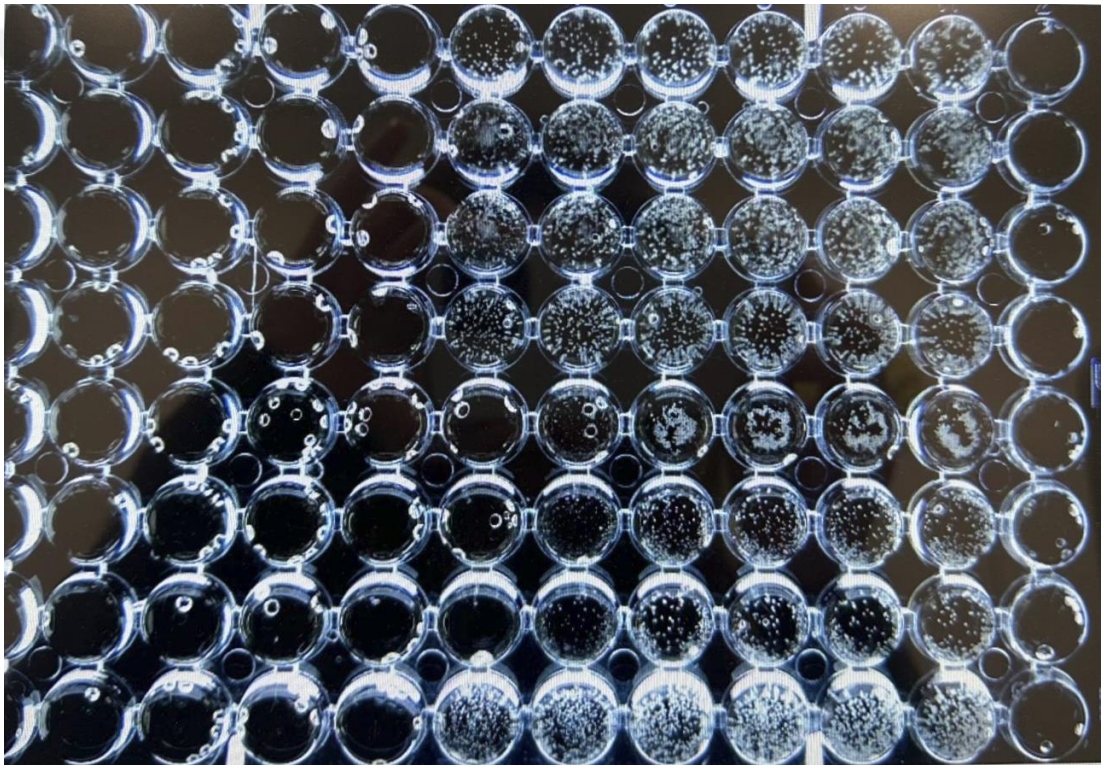
1. Dondurulmuş test plakları oda sıcaklığına alınıp eritildi. Plaktaki her sırada ilk 11 kuyucuğa çok kanallı pipet ile 100 µL maya süspansiyonu eklendi. Her suş için iki sıra kuyucuk kullanıldı.

2. 12. kuyucuğa ise maya süspansiyonu eklenmedi (besiyeri sterilite kontrolü).

3. Plakların kapakları kapatılarak 35°C'de 24-48 saat inkübasyona alındı.

3.3.1.6. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin saptanması: Kaspofungin ve mikafungin içeren plakların değerlendirilmesi 24 saat, diğer ilaçların ise 24 ve 48 saat sonra görsel olarak yapıldı. Anidulafungin, mikafungin, vorikonazol, posakonazol, flukonazol için çıplak gözle değerlendirilirken, kontrol kuyucuğuna göre üremenin %50, amfoterisin B için ise %100 inhibe edildiği kuyucuk MİK değerleri

(şekil 2) olarak belirlendi (102). Çalışmamızdan CLSI rehberinde çalışılan her antifungal için türe özgü KSD belirtilmediğinden, MİK değerlerinin yorumunda ECV'den de yararlanılmıştır. Bu şekilde suşların vahşi tip ile vahşi olmayan tip olarak ayırımı yapılmış ve tedaviye daha az yanıt verecek izolatların tanımlanması sağlanmıştır (115). Antifungal ilaçların *Candida* türleri için belirlenmiş epidemiyolojik eşik ve klinik sınır değerleri Tablo (2)'de sunulmaktadır.



Şekil 2. Sıvı mikrodilüsyon plağı (Çalışmadan)

Tablo 2. CLSI önerilerine göre antifungal ilaçların *Candida* türleri için belirlenmiş epidemiyolojik eşik ve klinik direnç sınır değerleri

		Epidemiyolojik Cut Off Değeri (ECV) (µg/ml)		Klinik Sınır Değerler (µg/ml)			
İzolatlar	Antifungal ilaçlar	WT1	non WT1	S	SDD	I	R
C.albicans	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤0.5	>0.5	≤2	4	-	≥8
	İtrakonazol	≤0.12	>0.12	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	Posakonazol	≤0.06	>0.06	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.03	>0.03	≤0.12	-	0.25-0.5	≥1
	Anidulafungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
	Kaspofungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
	Mikafungin	≤0.03	>0.03	≤0.25	-	0.5	≥1
C.glabrata	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤32	>32	-	≤32	-	≥64
	İtrakonazol	≤4	>4	-	-	-	-
	Posakonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤0.25	>0.25	≤0.12	-	0.25	≥0.5
	Kaspofungin	≤0.12	>0.12	≤0.12	-	0.25	≥0.5
	Mikafungin	≤0.03	>0.03	≤0.06	-	0.12	≥0.25
C.parapsilosis	Amfoterisin B	≤1	>1	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤2	>2	≤2	4	-	≥8
	İtrakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.12	>0.12	≤0.12	-	0.25-0.5	≥1
	Anidulafungin	≤4	>4	≤2	-	4	≥8
	Kaspofungin	≤1	>1	≤2	-	4	≥8
	Mikafungin	≤4	>4	≤2	-	4	≥8
C.tropicalis	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤2	>2	≤2	4	-	≥8
	İtrakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.12	>0.12	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.06	>0.06	≤0.12	-	0.25-0.5	≥1
	Anidulafungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
	Kaspofungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
	Mikafungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1

Tablo 2. CLSI önerilerine göre antifungal ilaçların *Candida* türleri için belirlenmiş epidemiyolojik eşik ve klinik direnç sınır değerleri (devamı)

C.krusei	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤32	>32	-	-	-	-
	Flukonazol	≤64	>64	-	-	-	-
	İtrakonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.5	>0.5	≤0.5	-	1	≥2
	Anidulafungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
	Kaspofungin	≤0.25	>0.25	≤0.25	-	0.5	≥1
	Mikafungin	≤0.12	>0.12	≤0.25	-	0.5	≥1
C.lusitaniae	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	İtrakonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.06	>0.06	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.03	>0.03	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤1	>1	-	-	-	-
	Kaspofungin	≤1	>1	-	-	-	-
	Mikafungin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
C.guillermondi	Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤1	>1	-	-	-	-
	Flukonazol	≤8	>8	-	-	-	-
	İtrakonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤4	>4	≤2	-	4	≥8
	Kaspofungin	≤2	>2	≤2	-	4	≥8
	Mikafungin	≤2	>2	≤2	-	4	≥8
C.dubliniensis	Amfoterisin B	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flusitozin	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	İtrakonazol	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.12	>0.12	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.03	>0.03	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤0.12	>0.12	-	-	-	-
	Kaspofungin	≤0.12	>0.12	-	-	-	-
	Mikafungin	≤0.12	>0.12	-	-	-	-
C.kefyr	Flukonazol	≤1	>1	-	-	-	-
	İtrakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Posakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤0.015	>0.015	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
	Kaspofungin	≤0.03	>0.03	-	-	-	-
	Mikafungin	≤0.12	>0.12	-	-	-	-

3.4. VERİLERİN ANALİZLERİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan olarak sunulmaktadır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin ve *Candida* türlerine göre risk faktörlerinin farklılaşmasının analizinde Pearson ki-kare testi ve kontejans tablosunda yer alan hücre büyüklüğü olduğu durumlarda da Fisher'in Kesinlik testi kullanıldı. Demografik değişkenler ve risk faktörlerinin mortaliteye etkisi lojistik regresyon analizi ile tahmin edildi. Regresyon katsayılarının tahminleri, tahminlerin standart hataları, katsayı tahminlerinden hesaplanan risk oranları (odds ratio) ve olasılık değerleri raporlandı. Çalışmanın tamamında hipotezler hata payına karşı sınandı, hata payı olan olasılık değerleri tablolarda ayrıca işaretlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2020 – 30 Eylül 2023 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi ve dahili servisler ile yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören, kandidemi tanısı alan, 18 yaş ve üzeri toplam 120 hasta ve bu hastalardan izole edilen 127 *Candida* izolatı dahil edildi. Bu hastaların 115'inde tek bir kandidemi atağı, beşinde ise birden fazla kandidemi atağı gözlenmiştir. Bu beş hastanın dağılımı şu şekildedir: Üç hastada 2 kandidemi atağı, iki hastada 3 kandidemi atağı.

Hastaların %46.6'sı (n=56) kadın, %53.4'ü (n=64) erkekti. Yaş aralığı 19-95 olan hastaların ortalama yaşı 66.25±16.12 ve medyan yaşı 68.5 olarak hesaplandı. Hastaların %6'sı 18-40 yaş arasında, %37.5'i 40-65 yaş arasında iken %56.6'sı ise 65 yaş ve üzerindedir.

Yaş dağılımları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlar ortalama 66±17.3, erkekler ortalama 64.7±15.8 yaşındadır. İzole edilen *Candida* türü açısından yaş ortalamaları *NAC* üreyen hastalarda 65.5±16.5, *Candida albicans* üreyen hastalarda ise 67.2±15.8'dir. Bu veriler tablo (3)'te sunulmaktadır.

Tablo 3. Değişkenlerin yaşa göre dağılımları (n=120)

		Ortalama ± ss	**Medyan**	**Minimum**	**Maksimum**
Cinsiyet					
	Erkek	64.7±15.8	68	21	92
	Kadın	66.0±17.3	70	19	95
Candida spp.					
	NAC	65.5±16.5	68.5	19	95
	C. albicans	67.2±15.8	69	21	93

Hastaların yattıkları servislere göre dağılımları tablo (4)'te özetlendi. Çalışmada yer alan hastaların %56,67'si (n=68) yoğun bakım ünitesinde, %29.17'si (n=35) dahili servislerde, %14.17'si (n=17) cerrahi servislerde izlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların yattığı servislere göre dağılımı (n=120)

Servis	**Frekans**	**Oran**
Cerrahi Servisler	17	%14.17
Dahili Servisler	35	%29.17
Yoğun Bakım Ünitesi	68	%56.67

Hastaların kliniklere göre dağılımı incelendiğinde sıklık sırasına göre %56.67' sinin YBÜ'de, %17.5'inin iç hastalıkları servisinde, %11.6'sının genel cerrahi servisinde ve %5.83'ünün enfeksiyon hastalıkları servisinde olduğu görülmüştür. Bu veriler tablo (5)'te sunulmaktadır.

Tablo 5. Hastaların kliniklere göre dağılımı (n=120)

	Frekans	**Oran**
Yoğun Bakım Ünitesi	68	%56.67
İç Hastalıkları	21	%17.5
Genel Cerrahi	14	%11.6
Enfeksiyon Hastalıkları	7	%5.83
Acil Servis	5	%4.16
Dermatoloji	1	%0.83
Üroloji	1	%0.83
Ortopedi ve Travmatoloji	1	%0.83
Kulak Burun Boğaz	1	%0.83
Nöroloji	1	%0.83

Hastaların altta yatan hastalıkları, Tablo (6)'da sunulmaktadır. Çalışmamızda, %65'inde (n=78) hipertansiyon, %39,17'sinde (n=47) diabetes mellitus, %36,67'sinde (n=44) koroner arter hastalığı ve %33,3'ünde (n=40) solid kanser tespit edilmiştir.

Tablo 6. Kandidemili hastaların altta yatan hastalıkları (n=120)

Altta yatan hastalıklar	**Frekans**	**Oran**
Hipertansiyon	78	%65
Diabetes mellitus	47	%39.17
Koroner arter hastalığı	44	%36.67
Solid kanser	40	%33.3
Serebrovasküler olay	24	%20
COVİD-19	12	%10
Kronik renal yetmezlik	11	%9.17
Diyaliz	6	%5
Hematolojik kanser	2	%1.67
Splenektomi	1	%0.84
Edinsel immun yetmezlik	1	%0.84

Kan kültüründe *Candida* spp. izole edilen hastalardaki risk faktörlerinin dağılımı tablo (7)'de sunulmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar, en az bir potansiyel risk faktörlerine sahipti. Potansiyel risk faktörleri arasında en sık görülenler sırası ile üriner kateter varlığı (%85.00), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%82.5), SVK varlığı (%57.50), mekanik ventilasyon (MV) varlığı (%57.50) ve sepsistir (%49.17). Ayrıca hastaların %40'ı (n=48) immünsüpresif tedavi almakta, %21,6'sı (n=26) kemoterapi görmekte ve %12,5'i (n=15) kortikosteroid kullanmaktadır. Hastaların %34,16'sında (n=41) son 3 ay içinde batın içi cerrahi operasyon öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların %30'unda (n=36) GİS'i içeren, %3.33'ünde (n=4) GİS dışı, %0.83'ünde (n=1) ise hem GİS'i içeren hem de GİS dışı operasyon öyküsü mevcuttu.

Tablo 7. Kandidemili hastalarımızda risk faktörlerinin dağılımı (n=120)

Risk Faktörü	Frekans	Oran	Risk Faktörü	Frekans	Oran
DM	47	%39.17	GİS cerrahi öyküsü	37	%30.83
Kanser	44	%36.67	Splenektomi	1	%0.84
Solid kanser	40	%33.33	Bakteriyemi	34	%28.33
Hematolojik kanser	2	%1.67	Sepsis	59	%49.17
SVO	24	%20.00	Nötropeni	5	%4.17
KRY	11	%9.17	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	99	%82.5
Diyaliz	6	%5.00	SVK	69	%57.50
HIV	1	%0.84	TPN	61	%50.83
COVİD-19	12	%10.00	PEG	12	%10.00
İmmünsüpresif	48	%40.00	MV bağlı	69	%57.50
KT	26	%21.67	Üriner Kateter	102	%85.00
Kortikosteroid	15	%12.50	Travma ya da Yanık	7	%5.83

(DM: Diyabetes mellitus, HIV: Human immunodeficiency virüs, SVO: Serebrovasküler olay, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVK: Santral venöz kateter, İV ilaç kulllanımı: İntravenöz ilaç kullanımı, KT: Kemoterapi, TPN: Total parenteral nutrisyon, MV bağlı: Mekanik ventilasyona bağlı)

Risk faktörlerinin izole edilen etkenin *C. albicans* olup olmamasına göre farklılaşması tablo (8)'de sunulmaktadır. *Candida albicans* ve *NAC* türleri arasında hastaların diyaliz ($p = 0.036$) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ($p = 0.013$) açısından istatistiksel olarak farklılaştığı izlendi.

Tablo 8. Risk faktörlerinin *Candida* türüne göre farklılaşması (n=120)

Risk Faktörü			**p**
	***NAC* (%)**	***C. albicans* (%)**	
DM	28 (41.2)	19 (36.5)	0.606
HIV	1 (1.5)	0 (0.0)	1.000
SVO	17 (25.0)	7 (13.5)	0.117
KRY	9 (13.2)	2 (3.8)	0.077
Diyaliz	6 (8.8)	0 (0.0)	0.036*
SVK	41 (60.3)	28 (53.8)	0.479
Solid kanser	22 (32.4)	18 (34.6)	0.794
Hematolojik kanser	1 (1.5)	1 (1.9)	1.000
COVİD-19	6 (8.8)	6 (11.5)	0.623
İmmünsüpresif	26 (38.2)	22 (42.3)	0.652
İV ilaç kullanımı	1 (1.5)	0 (0.0)	1.000
KT	12 (17.6)	14 (26.9)	0.222
Transplantasyon	0 (0.0)	0 (0.0)	D
Kortikosteroid	8 (11.8)	7 (13.5)	0.781
Bakteriyemi	15 (22.1)	19 (36.5)	0.081
Sepsis	35 (51.5)	24 (46.2)	0.564
Nötropeni	1 (1.5)	4 (7.7)	0.165
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	51 (75.0)	48 (92.3)	0.013*
Profilaktik antifungal kullanımı	0 (0.0)	0 (0.0)	D
Splenektomi	1 (1.5)	0 (0.0)	1.000
GİS cerrahi öyküsü	17 (25.0)	20 (41.4)	0.152
TPN	32 (47.1)	29 (55.8)	0.344
PEG	9 (13.2)	3 (5.8)	0.177
MV bağlı	40 (58.8)	29 (55.8)	0.737
Üriner kateter	58 (85.3)	45 (86.5)	0.846
Travma/yanık	5 (7.4)	2 (3.8)	0.697

* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. Hücredeki gözlem sayısı $n_i < 5$ olduğu durumlarda Fisher'in Exact test istatistiğine dair p değerleri raporlanmıştır. [A] Fisher'in test istatistiği kategori sayıları nedeniyle uygulanamamıştır.

(DM: Diyabetes mellitus, HIV: Human immunodeficiency virüs, SVO: Serebrovasküler olay, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVK: Santral venöz kateter, İV ilaç kullanımı: İntravenöz ilaç kullanımı, KT: Kemoterapi, TPN: Total parenteral nutrisyon, MV bağlı: Mekanik ventilasyona bağlı, PEG: Perkütan gastroenterostomi,)

Kandidemi tanısı konmadan önceki son 1 ay içinde ≥ 7gün süreyle kullanılan antibiyotikler tablo (9)' da sunulmaktadır. Her bir kandidemi atağının ayrı birer olgu olarak değerlendirildiği örneklemde (n=127) olguların %83.4'ünde (n=106) geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. En sık sırasıyla meropenem (%48), piperasilin tazobaktam (%40.9), teikoplanin (%28.3), seftriakson (%25.1), metronidazol (%12.5), polimiksin (%11.8) ve vankomisin (%7) kullanılmıştı.

Tablo 9. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı (n=127)

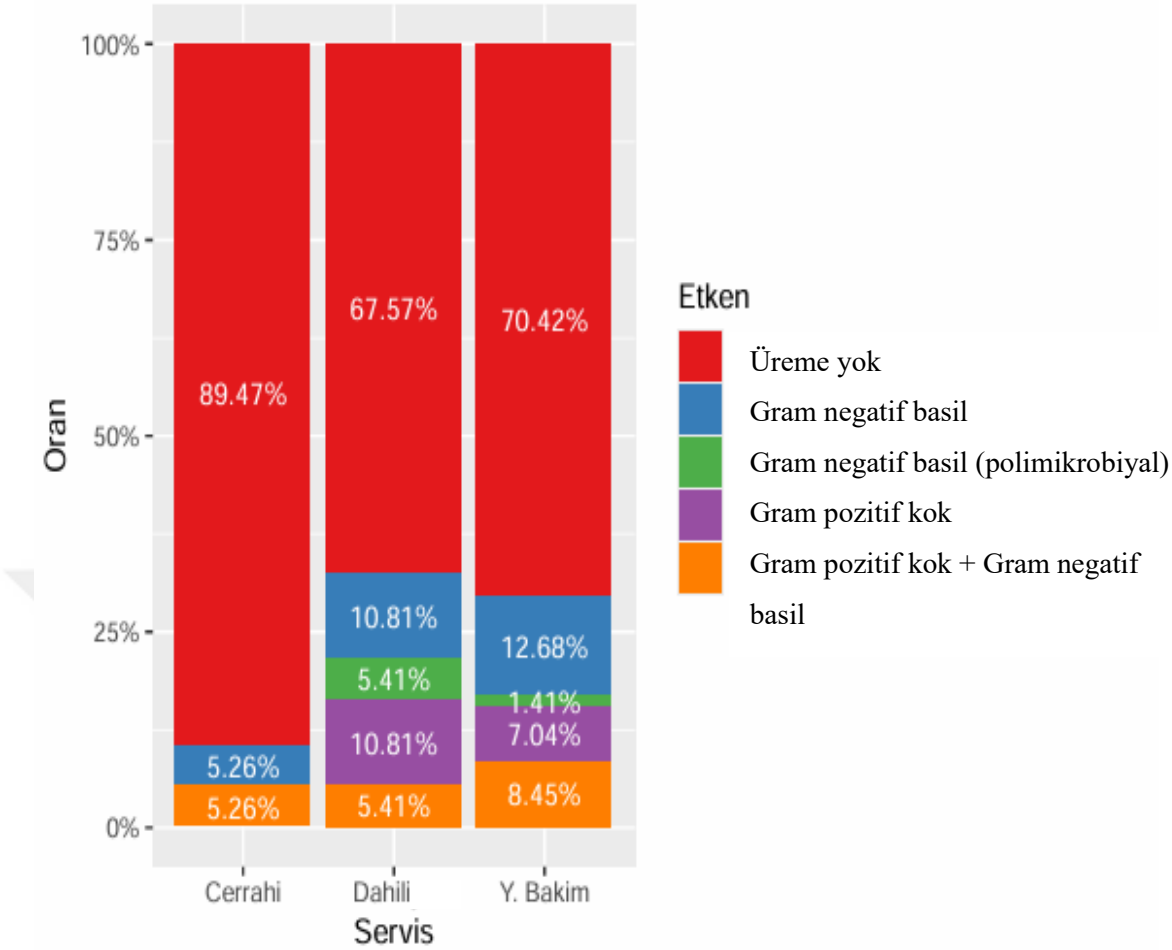
Antibiyotik	Frekans	Oran
Meropenem	61	%48
Piperasilin tazobaktam	52	%40.9
Teikoplanin	36	%28.3
Seftriakson	32	%25.1
Metronidazol	16	%12.5
Polimiksin	15	%11.8
Vankomisin	9	%7
Ampisilin sülbaktam	7	%5.5
Klindamisin	7	%5.5
Tigesiklin	7	%5.5
Linezolid	7	%5.5
Azitromisin	5	%3.9
Sefazolin	4	%3.1
Sefepim	3	%2.3
Daptomisin	3	%2.3
Seftazidim avibaktam	2	%1.5
Seftazidim	1	%0.7
Ertapenem	1	%0.7
Moksifloksasin	1	%0.7
Siprofloksasin	1	%0.7

Her bir kandidemi atağının ayrı birer olgu olarak değerlendirildiği örneklemde (n=127) olguların %27.55'inde (n=35) bakteriyemi izlenmiştir. En sık izole edilen etken gram negatif basillerdi ($f_{Gram\ negatif\ basil} = 26$). Bakteriyemi etkenlerinin dağılımı tablo (10)'da sunulmaktadır. En sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (%7.87), *Escherichia coli* (%6.29), *Enterococcus faecalis* (%4.72), *Staphylococcus aureus* (%3.93), *Enterococcus faecium* (%3.14) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%3.14)'ydı.

Tablo 10. Kandidemi olgularında saptanan bakteriyemi etkenlerinin dağılımı

Etkenler	**Frekans**	**Oran**
Klebsiella pneumoniae	10	%7.87
Escherichia coli	8	%6.29
Enterococcus faecalis	6	%4.72
Staphylococcus aureus	5	%3.93
Enterococcus faecium	4	%3.14
Pseudomonas aeruginosa	4	%3.14
Enterobacter cloacae	2	%1.5
Staphylococcus epidermidis	2	%1.5
Acinetobacter baumannii	1	%0.78
Bacteroides fragilis	1	%0.78
Enterobacter aerogenes	1	%0.78
Morganella morganii	1	%0.78
Proteus mirabilis	1	%0.78
Staphylococcus hominis	1	%0.78

Kandidemi tanısından önceki bir ay içinde bakteriyemi atağı geçiren olguların etkenlere ve servislere göre dağımı ise şekil (3)'de sunulmaktadır. Bakteriyemi en sık dahili servislerindeki hastalarda izlenirken en az cerrahi servislerindeki hastalarda izlendi. En sık saptanan etken Gram negatif basillerdi.



Şekil 3: Bakteriyemi etkenlerinin servislere göre dağılımı (n=127)

Candida türlerinin dağılımı tablo (11)'de, yaş aralıklarına göre detaylı dağılımları ise tablo (12)'de yer almaktadır. Tüm yaş gruplarında *Candida albicans* %43.3 ($f_{C.albicans} = 55$) ile en sık izole edilen *Candida* türüdür. *C. albicans'ın* ardından en sık görülen türler sırasıyla *Candida glabrata* %19.6 ($f_{C.glabrata} = 25$) ve *Candida parapsilosis* %16.5 ($f_{C.parapsilosis} = 21$)'tir.

Tablo 11. *Candida* türlerinin dağılımı (n=127)

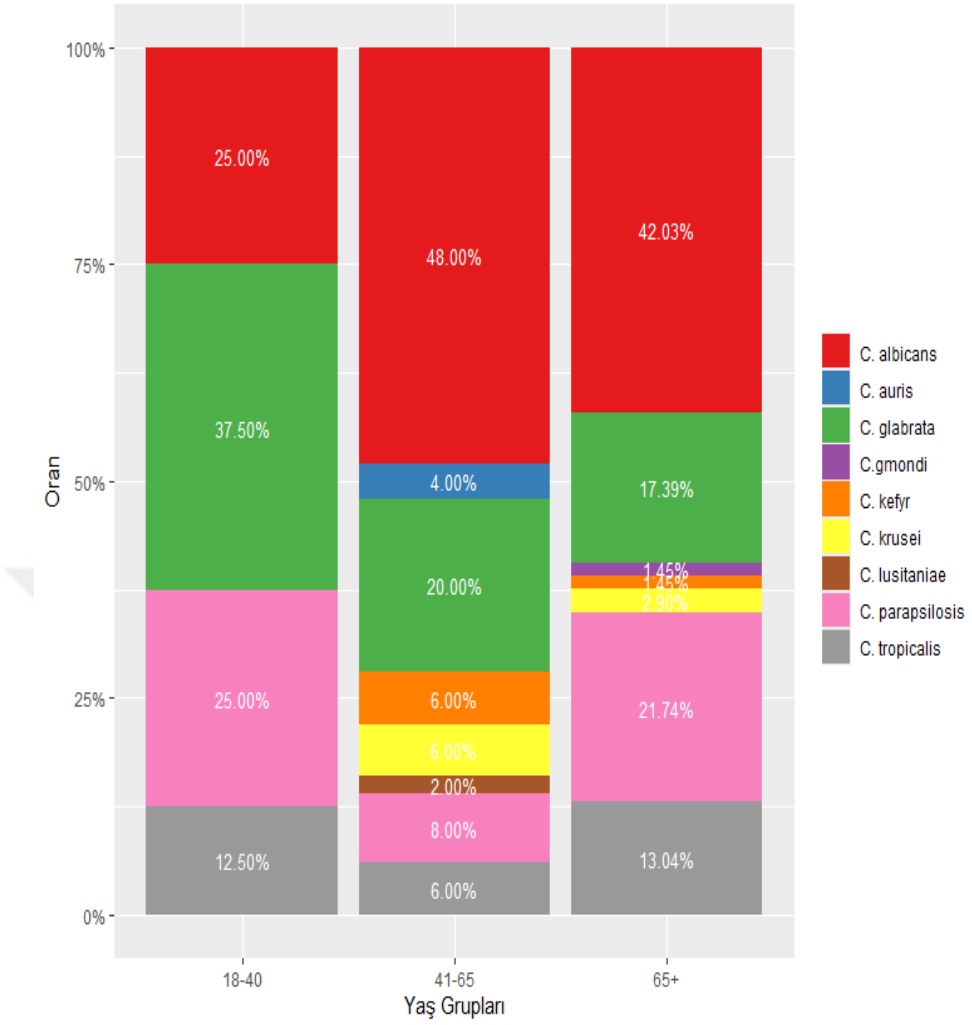
Etken	**Frekans**	**Oran**
C. albicans	55	%43.3
C. glabrata	25	%19.6
C. parapsilosis	21	%16.5
C. tropicalis	13	%10.2
C. krusei	5	%3.93
C. kefyr	4	%3.1
C. auris	2	%1.6
C. guilliermondii	1	%0.8
C. lusitaniae	1	%0.8

Kandidemi en sık 65 yaş üzeri hastalarda izlenmektedir. 127 *Candida* izolatın %54.3'ü (n=69) bu yaş grubunda, %39.3'ü (n=50) 41-65 yaş arasında, %6.3'ü (n=8) 18-40 yaş arasında izlendi. Yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde 65 yaş üzeri hastalarda en sık *C. albicans* %42 (n=29), *C. parapsilosis* %21.70 (n=15), *C. glabrata* %17.40 (n=12*) ve C. tropicalis* %13 (n=9) olduğu görülmektedir. Ayrıca *C. guilliermondii* (n=1) sadece 65 yaş üstünde, *C. lusitaniae* (n=1) ve *C. auris* (n=2) ise sadece 41-65 yaş arasında izlendi.

Tablo 12. Hastaların yaş aralıklarına göre *Candida* türlerinin dağılımı (n=127)

	18-40		**41-65**		**65+**	
Etken	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**
C. albicans	2	%25.00	24	%48.00	29	%42.00
C. glabrata	3	%37.50	10	%20.00	12	%17.40
C. parapsilosis	2	%25.00	4	%8.00	15	%21.70
C. tropicalis	1	%12.50	3	%6.00	9	%13.00
C. krusei	-	-	3	%6.00	2	%2.90
C. kefyr	-	-	3	%6.00	1	%1.45
C. auris	-	-	2	%4.00	-	-
C. guilliermondii	-	-	-	-	1	%1.45
C. lusitaniae	-	-	1	%2.00	-	-

Yaş aralıklarına göre *Candida* türlerinin dağılımları şekil (4)'te gösterilmektedir.

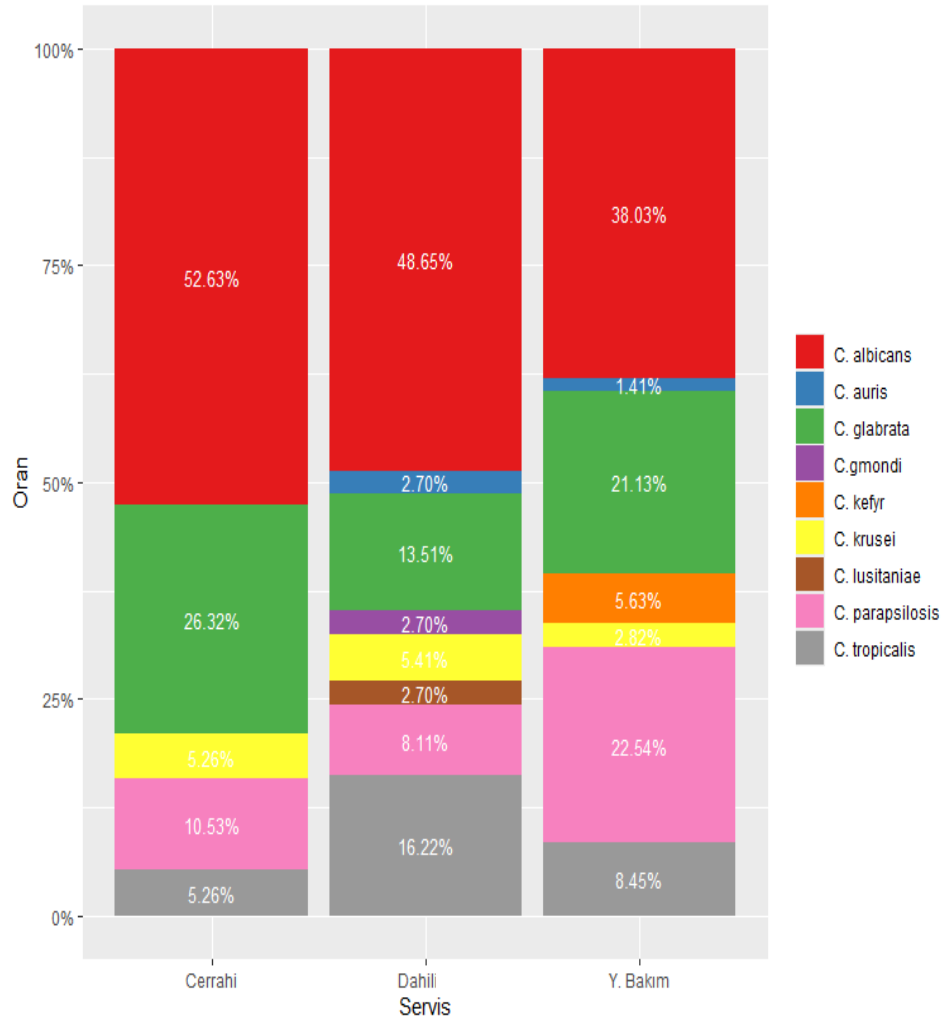


Şekil 4. Yaş aralıklarına göre *Candida* türlerinin dağılımı

Candida türlerinin servislere göre dağılımı tablo (13) ve şekil (5)'te sunulmaktadır. Kandidemi vakaları %56 ($f_{YBÜ} = 71$) oranında en sık yoğun bakım ünitelerinde izlendi. Yoğun bakım ünitelerini ise sırasıyla dahili %29 ($f_D = 37$) ve cerrahi servisleri %15 ($f_C = 19$) oranında izledi. Tüm servislerdeki kandidemi olgularından en sık izole edilen etken *Candida albicans'tır*. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* spp.'lerin %38'i ($f_{YBÜ;C.albicans} = 27$), dahili servislerindekilerin %48.6'sı ($f_{D;C.albicans} = 18$) ve cerrahi servislerindekilerin %52.6'sı ($f_{C;C.albicans} = 10$) *C. albicans'tır. C. guilliermondi* ve *C. lusitaniae* yalnızca dahili servislerde izlendi ($f_{D;C.gmondi} = 1$). *Candida kefyr* ise yalnızca yoğun bakım ünitelerinde saptandı ($f_{YBÜ;C.kefyr} = 4$).

Tablo 13. *Candida* türlerinin servislere göre dağılımı (n=127)

	Cerrahi		**Dahili**		**Yoğun Bakım**	
Etken	Frekans	Oran	Frekans	Oran	Frekans	Oran
C. albicans	10	%52.60	18	%48.60	27	%38.00
C. glabrata	5	%26.30	5	%13.50	15	%21.10
C. parapsilosis	2	%10.50	3	%8.11	16	%22.50
C. tropicalis	1	%5.26	6	%16.20	6	%8.45
C. krusei	1	%5.26	2	%5.41	2	%2.82
C. kefyr	-	-	-	-	4	%5.63
C. auris	-	-	1	%2.70	1	%1.41
C. guilliermondi	-	-	1	%2.70	-	-
C. lusitaniae	-	-	1	%2.70	-	-



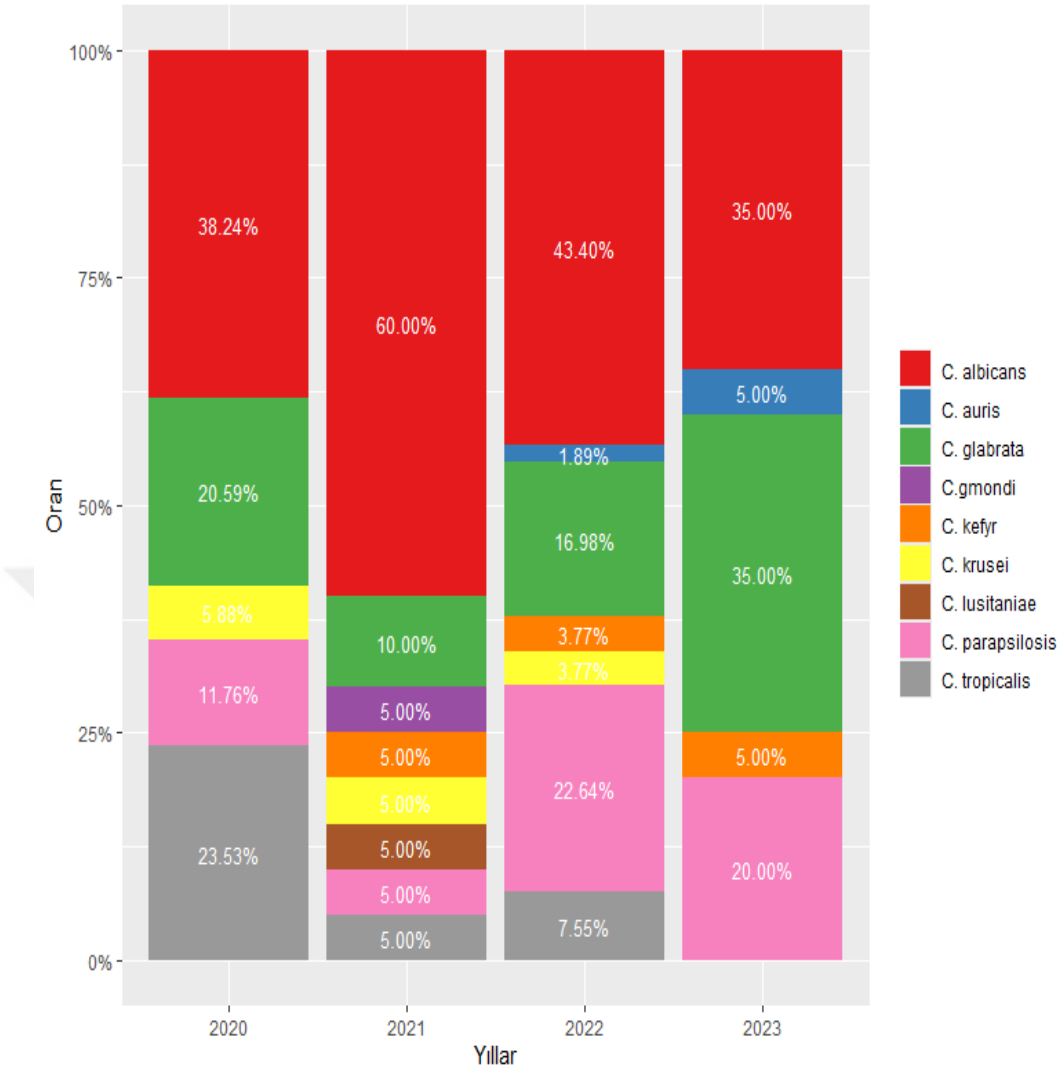
Şekil 5: Servislere göre *Candida* türlerinin dağılımı (n=127)

Candida türlerinin yıllara göre dağılımı tablo (14) ve şekil (6)'da gösterilmektedir. Kandidemi en sık 2022 yılında izlendi ve bunu sırasıyla 2020, 2021 ve 2023 yılları takip etti. *C. albicans* tüm yıllarda en sık tespit edilen etken olup, 2021 yılında ise %60 ile en yüksek oranda izlenmiştir. Kandideminin en fazla görüldüğü yıl olan 2022'de görülme sıklığı en çok artan tür *C. parapsilosis'dir.*

Tablo 14. *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı (n=127)

	2020		**2021**		**2022**		**2023**	
Etken	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**
C. albicans	13	%38.24	12	%60.00	23	%43.40	7	%35.00
C. glabrata	7	%20.60	2	%10.00	9	%17.00	7	%35.00
C. parapsilosis	4	%11.80	1	%5.00	12	%22.60	4	%20.00
C. tropicalis	8	%23.50	1	%5.00	4	%7.55	-	-
C. krusei	2	%5.88	1	%5.00	2	%3.77	-	-
C. kefyr	-	-	1	%5.00	2	%3.77	1	%5.00
C. auris	-	-	-	-	1	%1.89	1	%5.00
C. gmondi	-	-	1	%5.00	-	-	-	-
C. lusitaniae	-	-	1	%5.00	-	-	-	-

Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı incelendiğinde özellikle *C. albicans'ın* görülme sıklığı azalırken, *NAC* türlerinin görülme sıklığının arttığı izlendi.



Şekil 6. Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı

Kandidemi ile takip edilen hastaların otuz günlük mortalite oranı %54.16 (n=65) idi. Kandidemi erkeklerin %59.3'ünde (38/64), kadınların ise %48.21'inde (27/56) mortal seyretti.

Candida türlerinin mortaliteye göre dağılımları ise tablo (15)'te görülmektedir. Birden fazla vakanın gözlemlendiği *Candida* türlerinde en yüksek mortalite sırasıyla *C. kefyr* (%75), *C. krusei* (%60), *C. albicans* (%54.55), *C. tropicalis* (%53.85), *C. parapsilosis* (%52.38), *C. auris* (%50) ve *C. glabrata'dadır* (%48).

Tablo 15. *Candida* türlerinin mortaliteye göre dağılımı (n=127)

	EX		ŞİFA		MORTALİTE
Etken	**Frekans**	**Oran**	**Frekans**	**Oran**	**Oran**
C. albicans	30	%44.10	25	%42.30	%54.55
C. glabrata	12	%17.40	13	%22.40	%48.00
C. parapsilosis	11	%16.00	10	%17.00	%52.38
C. tropicalis	7	%10.10	6	%10.30	%53.85
C. krusei	3	%4.34	2	%3.45	%60.00
C. kefyr	3	%4.34	1	%1.72	%75.00
C. auris	1	%1.45	1	%1.72	%50.00
C. guilliermondi	-	-	1	%1.72	%0.00
C. lusitaniae	1	%1.45	-	-	%100.00

Demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin kandidemili hastalarda mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkileyip etkilemediği ki-kare testiyle incelenmiş olup, bulgular tablo (16) ve (17)'de yer almaktadır.

Hastaların cinsiyet ve yaş grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 16. Demografik özelliklerin mortalite ile ilişkisi (n=120)

Mortalite ~		**Exitus (%)**	**Sağkalım (%)**	**p**
Cinsiyet	Erkek	38 (58.5)	26 (47.3)	0.221
	Kadın	27 (41.5)	29 (52.7)	
Yaş Grubu	18-40	2 (3.1)	5 (9.1)	0.343
	41-65	24 (36.9)	21 (38.2)	
	>65	39 (60.0)	29 (52.7)	
* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. Hücredeki gözlem sayısı $n_i < 5$ olduğu durumlarda Fisher'in Exact test istatistiğine dair p değerleri raporlanmıştır.				

Solid kanser ($p = 0.038$), immünsüpresyon ($p = 0.025$), sepsis ($p = 0.000$), mekanik ventilasyon ($p = 0.000$), üriner kateter ($p = 0.027$) ve travma/yanık ($p = 0.047$) risk faktörlerinin varlığı, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tabloda yer alan diğer potansiyel risk faktörlerinin var olup olmaması açısından mortalitede bir farklılık görülmediği tespit edildi.

Tablo 17. Risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi (n=120)

Risk Faktörü	**Var**		**p**
Mortalite ~	**Exitus (%)**	**Sağkalım (%)**	
DM	23 (35.4)	24 (43.6)	0.356
HIV	0 (0.0)	1 (1.8)	0.458
SVO	14 (21.5)	10 (18.2)	0.647
KRY	9 (13.8)	2 (3.6)	0.053
Diyaliz	4 (6.2)	2 (3.6)	0.686
SVK	41 (63.1)	28 (50.9)	0.179
Solid kanser	27 (41.5)	13 (23.6)	0.038*
Hematolojik kanser	2 (3.1)	0 (0.00)	0.499
COVİD-19	7 (10.8)	5 (9.1)	0.760
İmmünsüpresif	32 (49.2)	16 (29.1)	0.025*
İV ilaç kullanımı	0 (0.00)	1 (1.8)	0.458
KT	16 (24.6)	10 (18.2)	0.394
Transplantasyon			d
Kortikosteroid	8 (12.3)	7 (12.7)	0.945
Bakteriyemi	20 (30.8)	14 (25.5)	0.520
Sepsis	52 (80)	7 (12.7)	0.000**
Nötropeni	1 (1.5)	4 (7.3)	0.178
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	57 (87.7)	42 (76.4)	0.104
Profilaktik antifungal tedavi			d
Splenektomi	0 (0.0)	1 (1.8)	0.458
GİS cerrahi öyküsü	18 (32.3)	19 (34.5)	0.796
TPN	34 (52.3)	27 (49.1)	0.725
PEG	7 (10.8)	5 (9.1)	0.760
MV bagli	47 (72.3)	22 (40.0)	0.000**
Üriner kateter	60 (92.3)	43 (78.2)	0.027*
Travma/yanık	1 (1.5)	6 (10.9)	0.047*

* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. Hücredeki gözlem sayısı $n_i < 5$ olduğu durumlarda Fisher'in Exact test istatistiğine dair p değerleri raporlanmıştır

(DM: Diyabetes mellitus, HIV: Human immunodeficiency virüs, SVO: Serebrovasküler olay, KRY: Kronik renal yetmezlik, SVK: Santral venöz kateter, İV ilaç kullanımı: İntravenöz ilaç kullanımı, KT: Kemoterapi, TPN: Total parenteral nutrisyon, MV bağlı: Mekanik ventilasyona bağlı, PEG: Perkütan gastroenterostomi)

Hastaların tedavi gördükleri servislerin mortalite ile ilişkisi ki-kare testiyle incelenmiş olup tablo (18)'de sunulmaktadır. Hastaların tedavi gördükleri servisler ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken ($p = 0.000$), YBÜ'de tedavi gören hastalar ile diğer servislerde tedavi gören hastalar arasında da mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p = 0.001$).

Tablo 18. Tedavi görülen servisin mortalite ile ilişkisi (n=120)

Mortalite ~		**Exitus (%)**	**Sağkalım (%)**	**p**
Servis	Cerrahi	2 (3.1)	15 (27.3)	0.000**
	Dahili	17 (26.2)	18 (32.7)	
	Yoğun Bakım	46 (70.8)	22 (40.0)	
Yoğun Bakım	Diğer servisler	19 (29.2)	33 (60.0)	0.001**
	Yoğun Bakım	46 (70.8)	22 (40.0)	
* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. Hücredeki gözlem sayısı n_i<5 olduğu durumlarda Fisher'in Exact test istatistiğine dair p değerleri raporlanmıştır.				

Yıllara ve *Candida* türüne göre mortalitenin farklılaşıp farklılaşmadığı tablo (19)'da sunulmaktadır. Bu bulgular doğrultusunda yıllara ve *Candida* türüne göre mortalite farklılaşmamaktadır.

Tablo 19. Kandideminin görüldüğü yıl ve *Candida* türünün mortalite ile ilişkisi (n=120)

Mortalite ~		**Exitus (%)**	**Sağkalım (%)**	**p**
Yıllar	2020	16 (24.6)	15 (27.3)	0.686
	2021	11 (16.9)	8 (14.5)	
	2022	25 (38.5)	25 (45.5)	
	2023	13 (20.0)	7 (12.7)	
Candida spp.	*NAC*	36 (55.4)	32 (58.2)	0.758
	C. albicans	29 (44.6)	23 (41.8)	
* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. Hücredeki gözlem sayısı n_i<5 olduğu durumlarda Fisher'in Exact test istatistiğine dair p değerleri raporlanmıştır				

4.1. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Mortalite ihtimalini etkilediği düşünülen nedenlerin risk oranlarını (odds ratio) tahmin etmek için denklem (1)'de yer verilen lojistik regresyon modeli kullanıldı.

$$Mortalite_i = \beta_0 + \beta_1 Yaş_i + \beta_2 DM_i + \beta_3 CVP_i + \beta_4 Kanser_i + \mathrm{B}_5 İmmunsuprasif_i + \beta_6 Sepsis_i + \beta_7 TPN_i + \beta_8 BİO_i + \beta_9 GSA_i + \mathrm{B}_{10} Servis_i + u_i \quad (1)$$

Burada $i = 1, \dots, 120$ olmak üzere gözlem birimini, u tahmin artıklarını, $k = 0, \dots 10$ olmak üzere β_k lojistik regresyon katsayılarını temsil eder. Mortalite, DM, SVK, kanser, immünsüpresyon, sepsis, TPN, GİS cerrahi öyküsü ve geniş spektrumlu antibiyotik (GSA) ikili kategorik, nominal ölçekli değişkenlerdir ve $Yok = 0, Var = 1$ şeklinde kodlanmıştır. Yaş sürekli ve oran ölçekli bir değişkendir. Servis ise nominal ölçekli üçlü bir kategorik değişkendir. Servis değişkeninde, $cerrahi = 0$, YBÜ = 1 $dahili = 2$ şeklinde kodlanmıştır. Risk oranları ise tahmin edilen regresyon

katsayıları olan $\hat{\beta}_k$'lar yardımıyla $e^{\widehat{\beta}_k}$ şeklinde hesaplanmaktadır. Lojistik regresyon analizi tablo (20)'de sunuldu.

Tablo 20. Lojistik regresyon (tek değişkenli ve çok değişkenli) analizi

	Tek Değişkenli				**Çok Değişkenli**				
Değişken	**Katsayı ($\widehat{\beta}_k$)**	**S.E.**	**p**	**Risk Oranı ($e^{\widehat{\beta}_k}$)**	**Katsayı ($\widehat{\beta}_k$)**	**S.E.**	**p**	**Risk Oranı ($e^{\widehat{\beta}_k}$)**	**%95 GA**
Yaş	0.016	0.012	0.164	1.016	.057	.026	.027	1.058*	1.007-1.112
DM	0.346	0.376	0.357	1.414	.252	.672	.708	1.286	0.345-4.802
SVK	-0.499	0.373	0.180	0.607	-.129	.806	.873	.879	0.181-4.269
Kanser	1.080	0.403	0.007	2.946**	3.669	1.193	.002	39.207**	3.781-406.49
İMS	0.860	0.387	0.026	2.364*	.668	.994	.501	1.951	0.278-13.678
Sepsis	3.312	0.510	0.000	27.429**	4.144	.866	.000	63.026**	11.539-344.25
TPN	0.129	0.367	0.725	1.137	.268	.702	.702	1.308	0.33-5.176
GİS cerrahi öyküsü	-0.101	0.388	0.796	0.904	.088	.862	.918	1.092	0.202-5.920
GSAK	0.791	0.493	0.109	2.205	1.053	.915	.250	2.867	0.477-17.227
Servis			0.001				.006		
YBÜ	2.753	0.796	0.001	15.682**	4.369	1.401	.002	78.952**	5.064-1230.951
Dahili	1.958	0.825	0.018	7.083*	4.654	1.592	.003	105.010**	4.639-2377.171
Sabit Katsayı					-7.568	2.587	.003	.001**	

* ve ** sırasıyla %5 ve %1 α hata payıyla istatistiksel anlamlılığı ifade eder. p olasılık değerlerini ifade etmektedir. En düşük ve en yüksek risk oranları %95 güven aralığında hesaplanmıştır.

(DM: Diyabetes mellitus, SVK: Santral venöz kateter, TPN: Total parenteral beslenme, İMS: immünsüpresif, GSAK: Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi)

Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre kanser, immünsüpresyon, sepsis, YBÜ ve dahili servisinde tedavi görüyor olmak mortalite riskini istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkilemektedir. Risk oranı tahminlerine göre kandidemili hastalarda; kanser öyküsü olanların exitus olma ihtimali, kanser öyküsü olmayanlara göre 2,946 kat, immünsüpresif hastalarda mortalite ihtimali, immünsüpresif

olmayanlara göre 2,364 kat, sepsis görülen hastaların mortalite ihtimali ise görülmeyen hastalara göre 27,429 kat daha fazladır. Hastanın tedavi gördüğü servisin mortalite üzerine etkili olduğu, YBÜ ve dahili servislerde yatan hastaların mortalite ihtimalinin yüksek, cerrahi servislerinde yatan hastaların ise daha düşük olduğu izlendi.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yaş, kanser, sepsis ve servis mortalite riskini istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkilemektedir. Risk oranı tahminlerine göre kandidemili hastalarda yaştaki bir birimlik artış mortalite ihtimalini 1,058 kat arttırmaktadır. Kanser hastalarının exitus olma ihtimali kanser hastası olmayanlara göre 39,207 kat, sepsis görülen hastaların mortalite ihtimali görülmeyen hastalara göre 63,026 kat daha fazladır. Cerrahi servislerde yatan hastalara göre, dahili servislerde yatan hastaların mortalite ihtimali 105,010 kat, YBÜ'de yatanların mortalite ihtimali 78,952 kat daha fazladır. Öte yandan DM, SVK, immünsüpresyon, GİS cerrahi öyküsü ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemili hastaların mortalitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilememektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılıkları broth mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı. CLSI M60 kriterlerine göre duyarlılık durumları yorumlandı. İzolatların MİK aralıkları, $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri, antifungal duyarlılıkları tablo (21)'de sunulmaktadır.

Amfoterisin B için belirlenmiş KSD bulunmamakla birlikte çalışmamızda ECV göz önünde bulundurulduğunda 127 izolatın tamamı amfoterisin B duyarlılığı açısından vahşi tip olarak değerlendirildi.

Anidulofungin ve mikafungin duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde; tüm izolatlar duyarlı ya da vahşi tip olarak yorumlandı.

Posakonazol duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde; 55 *C. albicans* ve 21 *C. parapsilosis*, 13 *C. tropicalis*, 4 *C. kefyr*, 1 *C. lusitaniae*, 1 *C. guilliermondii* izolatının tamamı ECV göz önüne alındığında tamamı vahşi tip olarak değerlendirildi. 7 *C. glabrata* (%28) ve 2 *C. krusei* (%40) izolalatı posakonazol duyarlılığı açısından ECV göz önünde bulundurulduğunda vahşi olmayan tip olarak saptandı. *C. auris'in*

posakonazol duyarlılığı ECV ya da KSD bulunmadığı için değerlendirme dışı bırakıldı.

Vorikonazol duyarlılığı açısından değerlendirildiğinde; 55 *C. albicans* ve 13 *C. tropicalis* 5 *C. krusei,* 4 *C. kefyr,* 1 *C. lusitaniae,* 1 *C. guilliermondii* izolatlarının tamamı duyarlı ya da vahşi tip olarak saptandı. 5 *C. glabrata* (%20) izolatı ECV göz önünde bulundurulduğunda vorikonazole karşı vahşi olmayan tip olarak değerlendirildi. 2 *C. parapsilosis* izolatında (%9.5) ise vorikonazol açısından KSD göz önünde bulundurulduğunda doza bağımlı duyarlı olduğu, geriye kalan 19 *C. parapsilosis'in* ise duyarlı olduğu saptandı. Sonuç olarak *C. parasilosis* izolatlarında vorikonazol direnci görülmedi. *C. auris'in* vorikonazol duyarlılığı ECV ya da KSD bulunmadığı için değerlendirme dışı bırakıldı.

Flukonazol duyarlığı açısından yapılan değerlendirmede; 55 *C. albicans* ve 13 *C. tropicalis* izolatlarının tamamı duyarlıydı. Flukonazol için interensek dirençli 5 *C. krusei* izolatı (%100) izlendi. 25 *C. glabrata* izolatının tamamı (%100) ve 2 *C. parapsilosis* izolatı (%9.5) flukonazole doza bağımlı olarak duyarlıydı. Geriye kalan 19 *C. parapsilosis* izolatı flukonazole duyarlıydı. *C. kefyr, C. lusitaniae, C. guilliermondii* için flukonazol duyarlılığı açısından KSD bulunmamaktadır. ECV göz önünde bulundurulduğunda tamamı vahşi tip olarak değerlendirildi. 2 *C. auris* izolatı (%100) flukonazol duyarlılığı açısından KSD ile değerlendirildiğinde 2 izolatın da flukonazole dirençli olduğu görüldü.

Tablo 21. *Candida* izolatlarının MİK aralıkları, $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve antifungal duyarlılıkları

Candida spp.	Antifungal ajan	MİK aralığı	MİK50	MİK90	Direnç durumu			
					S	SDD/I	R	Non-WT
C. albicans (55)	AB	0,25-1	0,5	1				0
	ANİ	0,015-0,25	0,015	0,03	100	0	0	
	MİKA	0,015-0,25	0,015	0,03	100	0	0	
	POSA	0,015-0,03	0,015	0,03				0
	VORİ	0,015-0,12	0,03	0,06	100	0	0	
	FLZ	0,06-1	0,25	0,5	100	0	0	
C. glabrata (25)	AB	0,5-1	1	1				0
	ANİ	0,03-0,12	0,12	0,12	100	0	0	
	MİKA	0,06	0,06	0,06	100	0	0	
	POSA	0,12-2	1	2				28
	VORİ	0,03-0,5	0,25	0,5				20
	FLZ	0,25-8	4	4		100	0	
C. parapsilosis (21)	AB	0,5-1	0,5	0,5				0
	ANİ	1-2	2	2	100	0	0	
	MİKA	1-2	2	2	100	0	0	
	POSA	0,06-0,25	0,12	0,12				0
	VORİ	0,015-0,5	0,03	0,06	90,5	9,5	0	
	FLZ	0,06-4	0,12	0,5	90,5	9,5	0	
C. tropicalis (13)	AB	0,5-1	0,5	1				0
	ANİ	0,03-0,12	0,06	0,12	100	0	0	
	MİKA	0,03-0,12	0,06	0,12	100	0	0	
	POSA	0,03-0,12	0,06	0,12				0
	VORİ	0,03-0,06	0,03	0,06	100	0	0	
	FLZ	0,06-0,12	0,06	0,12	100	0	0	
C. krusei (5)	AB	1	~	~				0
	ANİ	0,12-0,25	~	~	100	0	0	
	MİKA	0,015-0,25	~	~	100	0	0	
	POSA	0,12-1	~	~				40
	VORİ	0,12-0,5	~	~	100	0	0	
	FLZ	8-16	~	~			100*	

~: Izolat sayısı az olduğu için MIK_{50} ve MIK_{90} değerleri belirlenemedi *: *C.krusei* flukonazole intrensek dirençlidir **: CDC tarafından posakonazol ve vorikonazol için geçici sınır değerler belirtilmedi. (AB: amfoterisin B, ANİ: anidulofungin, MİKA: mikafungin, POSA: posakonazol, VORİ: vorikonazol, FLZ: flukonazol, non-WT: vahşi olmayan tip, S: duyarlı, SDD/I: doza bağımlı olarak duyarlı/ara değer, R: dirençli)

Tablo 21. *Candida* izolatlarının MİK aralıkları, $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve antifungal duyarlılıkları (devamı)

Candida spp.	Antifungal ajan	MİK aralığı	$MİK_{50}$	$MİK_{90}$	Direnç durumu			
					S	SDD/ I	R	Non-WT
C. kefyr (4)	AB	1	~	~				0
	ANİ	0,12	~	~				0
	MİKA	0,12	~	~				0
	POSA	0,12-0,25	~	~				0
	VORİ	0,015	~	~				0
	FLZ	0,12-0,25	~	~				0
C. lusitaniae (1)	AB	0,5	~	~				0
	ANİ	0,25	~	~				0
	MİKA	0,25	~	~				0
	POSA	0,06	~	~				0
	VORİ	0,015	~	~				0
	FLZ	0,06	~	~				0
C. guilliermondii (1)	AB	0,5	~	~				0
	ANİ	0,5	~	~	100	0	0	
	MİKA	0,5	~	~	100	0	0	
	POSA	0,12	~	~				0
	VORİ	0,06	~	~				0
	FLZ	0,12	~	~				0
C. auris (2)	AB	1	~	~	100	0	0	
	ANİ	0,12	~	~	100	0	0	
	MİKA	0,25	~	~	100	0	0	
	POSA	0,12	~	~	**	**	**	**
	VORİ	0,25	~	~	**	**	**	**
	FLZ	32	~	~	0	0	100	

~: İzolat sayısı az olduğu için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri belirlenemedi *: *C. krusei* flukonazole intrensek dirençlidir. **: CDC tarafından posakonazol ve vorikonazol için geçici sınır değerler belirtilmedi. (AB: amfoterisin B, ANİ: anidulofungin, MİKA: mikafungin, POSA: posakonazol, VORİ: vorikonazol, FLZ: flukonazol, non-WT: vahşi olmayan tip, S: duyarlı, SDD/I: doza bağımlı olarak duyarlı/ara değer, R: dirençli)

Candida türlerinde yıllara göre görülen antifungal direnç varlığı tablo (22)'de sunulmaktadır. *C. glabrata'*nın posakonazol ve vorikonazole karşı direnç oranlarında yıllara göre düşme görülürken, diğer *Candida* türlerinin antifungallere direnç oranı benzerdi.

Tablo 22. Yıllara göre antifungal direnç oranları

		Direnç oranları (%) (R/non-WT)			
Etken (n)	**Antifungal**	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**
Candida albicans **(55)**	AB	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	ANİ	Φ	Φ	Φ	Φ
	MİKA	Φ	Φ	Φ	Φ
	POSA	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	VORİ	Φ	Φ	Φ	Φ
	FLZ	Φ	Φ	Φ	Φ
Candida glabrata **(25)**	AB	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	ANİ	Φ	Φ	Φ	Φ
	MİKA	Φ	Φ	Φ	Φ
	POSA	non WT Φ	non WT %100	non WT %45	non WT %14
	VORİ	non WT Φ	non WT %50	non WT %34	non WT %14
	FLZ	Φ	Φ	Φ	Φ
Candida parapsilosis **(21)**	AB	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	ANİ	Φ	Φ	Φ	Φ
	MİKA	Φ	Φ	Φ	Φ
	POSA	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	VORİ	Φ	Φ	Φ	Φ
	FLZ	Φ	Φ	Φ	Φ
Candida tropicalis **(13)**	AB	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	
	ANİ	Φ	Φ	Φ	
	MİKA	Φ	Φ	Φ	
	POSA	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	
	VORİ	Φ	Φ	Φ	
	FLZ	Φ	Φ	Φ	
Candida krusei **(5)**	AB	non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ	
	ANİ	Φ	Φ	Φ	
	MİKA	Φ	Φ	Φ	
	POSA	non WT %50	non WT Φ	non WT %50	
	VORİ	Φ	Φ	Φ	
	FLZ	*100%	*100%	*100%	
Candida kefyr **(4)**	AB		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	ANİ		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	MİKA		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	POSA		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	VORİ		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
	FLZ		non WT Φ	non WT Φ	non WT Φ
Candida auris **(2)**	AB			Φ **CDC	Φ **CDC
	ANİ			Φ **CDC	Φ **CDC
	MİKA			Φ **CDC	Φ **CDC
	POSA			*** (değer yok)	*** (değer yok)
	VORİ			*** (değer yok)	*** (değer yok)
	FLZ			%100 **CDC	%100 **CDC
Candida guilliermondi **(1)**	AB		non WT Φ		
	ANİ		Φ		
	MİKA		Φ		
	POSA		non WT Φ		
	VORİ		non WT Φ		
	FLZ		non WT Φ		
Candida lusitaniae **(1)**	AB		non WT Φ		
	ANİ		non WT Φ		
	MİKA		non WT Φ		
	POSA		non WT Φ		
	VORİ		non WT Φ		
	FLZ		non WT Φ		

R: dirençli, non-WT: vahşi olmayan tip, Φ: yok

*: *C.krusei* flukonazole intrensek dirençlidir **: CDC'nin belirlediği geçici sınır değerlere göre belirlendi ***: CDC tarafından posakonazol ve vorikonazol için geçici sınır değerler belirtilmedi. (AB: amfoterisin B, ANİ: anidulofungin, MİKA: mikafungin, POSA: posakonazol, VORİ: vorikonazol, FLZ: flukonazol)

5. TARTIŞMA

Candida türleri, dünyada en yaygın mantar kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyon olarak yer alırken, ABD'de sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında 4. sırada yer almaktadır (64). Bu enfeksiyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarak, hastanede kalış sürelerinin uzamasına ve sağlık hizmeti harcamalarının artmasına sebep olmaktadır. Son yıllarda immünsüpresif tedavi gören hasta sayısındaki artış, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle kandidemi insidansında belirgin bir yükseliş gözlenmiştir. Ayrıca, antifungal ilaçların profilaksi ve tedavi amaçlı kullanımının artması, *Candida* türleri arasında dirençli *NAC* türlerinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Kandidemiye neden olan etkenlerin ve direnç profillerindeki değişikliklerin belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, *Candida* türlerinin dağılımını ve antifungal direnç profillerindeki zaman içindeki değişimleri izlemek gerekmektedir.

Bu çalışmada, kandidemi enfeksiyonuna neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, etkenlerin ve antifungal duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece kandidemi olgularında en kısa sürede etkin tedaviye başlanarak morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

İnvaziv kandidiyazis ile ilgili yapılan çalışmalar, hastaların yaş ortalamasının coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle 56-67 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (116–118). ECMM *Candida* III Çok Uluslu Avrupa Gözlemsel Kohort Çalışması'nda hastaların %64.6'sının 60 yaş ve üzerinde, %26.3'ünün 40-60 yaş aralığında olduğu bildirilmiş; hastaların %53.2'sinin erkek olduğu ve ortalama yaşın 65 olduğu raporlanmıştır (119). Rajni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %29.4'ünün 60 yaş ve üzerinde, %63.15'inin 19-60 yaş arasında olduğu ve %66.3'ünün erkek olduğu bildirilmiştir (120). Bassetti ve arkadaşlarının İtalya'da gerçekleştirdiği beş yıllık tek merkezli çalışmada, hastaların %73'ünün 60 yaş ve üzerinde, %58'inin erkek ve ortalama yaşın 67±20 olduğu belirtilmiştir (117). Çalışmamızda ise hastaların %56.6'sı 65 yaş ve üzerinde, %37.5'i 40-65 yaş aralığında bulunmuştur. Olguların %53.4'ü erkek olup, ortalama yaş

64.7±15.8, medyan yaş ise 68 olarak hesaplanmıştır. Literatüre benzer şekilde, kandidemi olgularının en sık 65 yaş üzerinde ve erkeklerde görüldüğü saptandı.

Lübnan'dan bildirilen bir çalışmada, kandidemi hastalarının %48,2'sinin YBÜ'de, %44,7'sinin dahili veya cerrahi servislerde ve %7,1'inin acil serviste izlendiği belirtilmiştir (121). Kord ve arkadaşlarının çalışmasında ise kandidemi hastalarının %39.3'ünün YBÜ, %18'inin hematoloji/onkoloji, %10.1'inin dahiliye, %5.6'sının cerrahi, %6.7'sinin nefroloji/üroloji, %5.6'sının enfeksiyon hastalıkları ve %14.6'sının diğer servislerde izlendiği rapor edilmiştir (122). Çalışmamızda hastaların %56.67'si YBÜ, %17.5'i dahiliye, %11.6'sı genel cerrahi, %5.83'ü enfeksiyon hastalıkları, %4.16'sı acil ve %4'ü diğer servislerde (dermatoloji, üroloji, ortopedi ve travmatoloji, kulak burun boğaz, nöroloji) takip edilmiştir. Hastanemizde literatüre benzer şekilde en sık kandidemi olgusu YBÜ'de izlendi. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak genel cerrahi servisindeki kandidemili hasta oranının yüksek olduğu belirlendi. *Candida* türlerinin GİS flora elemanı olması nedeniyle, GİS cerrahisi ile ilişkili operasyonlarda bu mikroorganizmaların daha sık izole edilmesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda da hastaların %30.83'ünde GİS'i içeren operasyon öyküsü bulunması genel cerrahi servisinde kandidemi oranının yüksek olmasını desteklemektedir. Enfeksiyon hastalıkları servisindeki kandidemi oranının, Kord ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olduğu belirlenmiştir (122). Hastanemizde hematoloji/onkoloji servisleri olmadığından, hematoloji/onkoloji hastalarının iç hastalıkları servisinde tedavi edildiği göz önüne alındığında, dahiliye servisinde görülen kandidemi oranın yüksekliği bu durumla açıklanabilir.

Komorbid hastalıklar ve immünsüpresyona neden olan durumlar, birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi *Candida* enfeksiyonları için de önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında kandidemi tanısı alan hastaların %87'sinde en az bir veya daha fazla komorbidite bulunduğu saptanmıştır. Spesifik olarak, hastaların %34,8'inde solid organ malignitesi, %27,9'unda DM, %12,3'ünde karaciğer hastalığı, %8,3'ünde böbrek yetmezliği ve %4,9'unda hematolojik hastalık olduğu bildirilmiştir. İmmünsüpresyona neden olan durumlar incelendiğinde ise, hastaların %26,9'unun steroid tedavisi aldığı, %13,2'sinin kemoterapi ve/veya radyoterapi gördüğü, %2,9'unun monoklonal antikor tedavisi aldığı ve %3,9'unun diğer immünsüpresif ajanlar kullandığı belirlenmiştir

(117). Rajni ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %46.31'inde DM, %36.84'ünde HT, %21'inde KRY, %14.73'ünde KAH, %6.31'inde HIV, %1'inde solid organ transplantasyonu, %12.63'ünde malignite ve %33.68'inde steroid kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir (120). Çalışmamızda, kandidemi tanısı alan hastaların %90'ında en az bir veya daha fazla komorbidite bulunduğu saptanmıştır. Spesifik olarak, hastaların %65'inde HT, %39.1'inde DM, %36.6'sında KAH, %20'sinde SVO, %9.17'sinde KRY, %33.3'ünde solid organ malignitesi ve %40'ında immünsüpresyon öyküsü mevcuttu. Ayrıca, hastaların %12.5'i kortikosteroid kullanımı ve %21.6'sında KT öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda kandidemi gelişen hastalarının büyük bir kısmının bir veya daha fazla komorbiditeye sahip olması ve komorbiditelerin dağılımı, diğer çalışmalarla benzer niteliktedir.

Kandidemilerin artan sıklığı ve yüksek mortalite oranları, hastalığın erken ve doğru şekilde tanımlanmasını zorunlu hale getirmektedir. Bu nedenle, son yıllarda yapılan birçok çalışma, kandidemiyle ilişkili önemli risk faktörlerini ortaya koymuştur (52). Ancak, bu risk faktörleri hastanın klinik özelliklerine, uygulanan invaziv işlemlere, cerrahi müdahalelere, kullanılan antifungal ve antibiyotik ajanlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kolombiya'da yedi farklı YBÜ'de yapılan bir çalışmada, kandidemi için en yaygın risk faktörleri arasında; hastanede yatış süresinin >25 gün olması, yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresinin 21 gün olması, meropenem kullanımı, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü ve hemodiyaliz uygulanması olduğu belirlenmiştir (123). ECMM *Candida* III Çok Uluslu Avrupa Gözlemsel Kohort Çalışması'nda ise en yaygın risk faktörleri; SVK, TPN ile beslenme, akut veya kronik böbrek yetmezliği olarak saptanmıştır (119). Rajni ve arkadaşlarının Hindistan'da, 3. basamak bir hastanede gerçekleştirdiği çalışmada ise kandidemi ile ilişkili en yaygın risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%68), SVK (%49), üriner kateter (%45) ve kortikosteroid tedavisi (%34) olarak tespit edilmiştir (120). Keighley ve arkadaşlarının vaka kontrol çalışmasında en yaygın risk faktörleri arasında nötropeni, yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal sistem veya ürolojik cerrahi, solid organ nakli, SVK, intravenöz ilaç kullanımı, karbapenem kullanımı ve üriner kateter olduğu belirlenmiştir (124). Fransa'da 180 yoğun bakım ünitesini içeren Leroy ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, en yaygın risk faktörleri olarak nötropeni, cerrahi müdahaleler, mekanik ventilasyon, geniş

spekturumlu antibiyotik kullanımı, solid organ malignitesi ve hematolojik maligniteler raporlanmıştır (57). Çalışmamızda, kandidemi gelişen hastalarda en az bir potansiyel risk faktörünün mevcut olduğu gözlemlendi. Potansiyel risk faktörleri arasında en sık görülenler sırası ile üriner kateter (%85), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%82.5), SVK (%57.5), mekanik ventilasyon (MV) (%57.5) ve sepsistir (%49.17).

Kandidemi risk faktörlerinin, *Candida* türleri arasında değişiklik gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli analiz çalışmaları mevcuttur. Kord ve arkadaşları (122) yalnızca kanser öyküsünün, Rajni ve arkadaşları (120) DM, SVK varlığının istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptamışlardır. Çalışmamızda risk faktörlerinin *Candida albicans* ve *NAC* türleri arasında diyaliz ($p = 0.036$) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ($p = 0.013$) açısından istatistiksel olarak farklılaştığı izlendi.

Kandidemi vakalarının çoğu monomikrobiyal olmasına ragmen, literatürde bakteriyemi ile birlikteliğin %18-56 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bakteriyeminin eşlik ettiği ve etmediği kandidemi olguları arasında, hastalığın şiddeti, antifungal ilaçlara duyarlılık ve mortalite açısından belirgin farklılık olup olmadığı ve hangi faktörlerin bakteriyeminin eşlik ettiği kandidemi vakalarıyla ilişkili olduğu konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır (125). Zhong ve arkadaşlarının 117 kandidemi hastasını içeren çalışmasında, %20,5 oranında bakteriyemi saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler sırasıyla koagülaz negatif *Staphylococcus* (KNS) (%24), *Klebsiella pneumoniae* (%20) ve *Staphylococcus aureus* (%16) olarak bildirilmiştir (125). Basetti ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %18,8'inde bakteriyemi tespit edilmiş olup, bunların %72'sinde Gram pozitif ve %25'inde ise Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (117). Çalışmamızda her bir kandidemi atağının ayrı birer olgu olarak değerlendirildiği örneklemde (n=127), olguların %27.55'inde (n=35) bakteriyemi izlenmiştir. En sık izole edilen etkenler Gram negatif basiller olup sırasıyla; *Klebsiella pneumoniae* (%7.87), *Escherichia coli* (%6.29), *Pseudomonas aeruginosa* (%3.14)'dır. Gram pozitif etkenler ise *Enterococcus faecalis* (%4.72), *Staphylococcus aureus* (%3.93) ve *Enterococcus faecium* (%3.14)'dur. Bakteriyemi oranı diğer çalışmalara kıyasla çalışmamızda belirgin yüksek olup, etkenlerin dağılımı ise Gram negatif lehine farklılık göstermektedir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, kommensal bağırsak florasını değiştirerek, mayaların çoğalmasının önleyen doğal mekanizmaları bozabilir. Bu durum, GİS florasında bulunan *Candida* türlerinin artışına ve İK gelişimine zemin hazırlar. Kandidemi tanısından önceki 1 ay içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının; Kord ve arkadaşlarının çalışmasında %92.1 (122), Zakhem ve arkadaşlarının çalışmasında %94.7 (121), Ortiz Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında ise %93.8 (123) oranında olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Ortiz Ruiz ve arkadaşlarının çalışmasında en sık kullanılan antibiyotiklerin sırasıyla meropenem (%64.2), piperasilin tazobaktam (%41,9) ve 4. kuşak sefalosporinler (%27,1) olduğu belirtilmiştir (123). Çalışmamızda her bir kandidemi atağının ayrı birer olgu olarak değerlendirildiği örneklemde (n=127) olguların %83.4'ünde (n=106) geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Sıklık sırasına göre meropenem (%48), piperasilin tazobaktam (%40.9), teikoplanin (%28.3), seftriakson (%25.1), metronidazol (%12.5), polimiksin (%11.8) ve vankomisinin (%7) kullanıldığı saptandı. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranımız literatürde belirtilen değerlerden daha düşük bulunmakla birlikte, en sık karbapenem grubu antibiyotik kullanımı açısından literatürle benzerdi.

Hadano ve arkadaşlarının çalışmasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki (özellikle karbapenemler) azalmanın hastane kaynaklı kandidemi insidansını düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca hastane kaynaklı kandidemi ve buna bağlı mortalitenin azalmasının eğitim temelli antimikrobiyal yönetim programları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (126). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ile hastane kaynaklı kandidemi ve çoklu ilaca dirençli bakteriyemi insidansı arasındaki ilişkinin daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için, gelecekte çok sayıda klinik vakanın yer aldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (126).

2004-2019 yılları arasında Lübnan'daki bir üçüncü basamak sağlık merkezinde yapılan çalışmada, kandidemi olgularının %64,7'sinde *NAC* türleri ve %35,3'ünde *C. albicans* izole edilmiştir. Etken dağılımına göre sırasıyla *C. albicans* (%35.3), *C. glabrata* (%21.8), *C. tropicalis* (%8.2) ve *C. parapsilosis* (%3.5) izlenmiştir (121). Kord ve arkadaşlarının 2022 yılına ait çalışmasında, *NAC* türlerinin %56.2, *C. albicans* ise %43.8 oranında izole edildiği raporlanmıştır. En sık izole edilen türler *C. albicans* (%43.8), *C. glabrata* (%21,3), *C. parapsilosis* (%15,7) ve *C. tropicalis* (%11.2) olarak

sıralanmıştır (122). İsviçre'de kandidemi epidemiyolojisinin araştırıldığı 15 yılı kapsayan FUNGINOS çalışmasında, *NAC* türlerinin görülme sıklığı %42 ve *C. albicans* ise %58 olarak belirlenmiştir. İzole edilen türler sıklık sırasına göre *C. albicans* (%58), *C. glabrata* (%21), *C. tropicalis* (%5) ve *C. parapsilosis* (%5) şeklindedir. Aynı çalışmada, *C. albicans'*ın görülme oranının 2004-2008 döneminde %60 iken, 2014-2018'de ise %53'e düştüğü, buna karşılık *C. glabrata* oranının %18'den %27'ye yükseldiği bildirilmiştir (127). Çalışmamızda, *NAC* türlerinin görülme sıklığı %56.5, *C. albicans'*ın ise %43.3 oranında olduğu belirlendi. En sık izole edilen etkenler sırasıyla *C. albicans* (%43.3), *C. glabrata* (%19.6), *C. parapsilosis* (%16.5) ve *C. tropicalis* (%10.2) idi. Literatürle benzer olarak, çalışmamızda *NAC* türlerinin görülme sıklığının artmasına rağmen halen invaziv *Candida* enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken *C. albicans'*dır. *NAC* türleri içinde en sık izole edilen etken ise *C. glabrata'*dır.

Latin Amerika, Güney Amerika, Avrupa, Pasifik Asya başta olmak üzere, dünya genelinde 39 ülkedeki 135 tıp merkezinden 1997-2016 yılları arasında toplanan 20788 invaziv kandidiyazis izolatının antifungal duyarlılığını inceleyen SENTRY çalışmasında zamanla *C. albicans* izolasyonunda azalma görülürken, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* izolasyonunda artış saptanmıştır. *C. glabrata*'nın; *C. parapsilosis* ile *C. tropicalis'in* daha yaygın olduğu Latin Amerika haricindeki tüm coğrafi bölgelerde tespit edilen en yaygın *NAC* türü olduğu bildirilmiştir. Tür dağılımındaki değişimin en önemli sebeplerinden biri azollerin antifungal profilaksi ve tedavide yaygın kullanımı sonrası azollere dirençli türlerin artışı olduğu rapor edilmiştir (128). Çalışmamızda etkenlerin yıllara göre dağılımı incelendiğinde; *C. albicans'*ın görülme oranı 2020 yılında %38.2, 2021'de %60, 2022'de %43.4 ve 2023'ün ilk 9 ayında %35 olarak belirlenmiştir. *NAC* türlerinin oranı ise 2020'de %61.76, 2021'de %40, 2022'de %56.6 ve 2023'ün ilk 9 ayında ise %65 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız literatürle benzer şekilde, *C. albicans'ın* yıllar içinde değişkenlik gösterdiğini *ve* görülme sıklığının azaldığını, *NAC* türlerinin ise görülme sıklıklarının arttığını doğrular niteliktedir.

Yaş dağılımına göre *Candida* türlerinin incelendiği FUNGİNOS çalışmasında, her yaş grubunda en sık *C. albicans* görülürken, *C. glabrata'nın* %23 oranıyla en sık 18-40 ve 65 yaş üstü yaş grubunda, *C. tropicalis'*in en sık 18-40 yaş grubunda ve 18 yaş altı hastalarda sınırlı sayıda hasta incelenmiş olsa da bu yaş gurubunda yüksek

oranda *C. parapsilosis* görüldüğü rapor edilmiştir (127). Zeng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 18-50 ve 65 yaş üzerinde en sık *C. albicans* ve 50-65 yaş arasında ise en sık *C. glabrata* saptanmıştır (116). Çalışmamızda 40-65 ve 65 üstü yaş grubunda en sık görülen *C. albicans* iken, 18-40 yaş arasında en sık görülen tür ise *C. glabrata*'ydı. Yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, çalışmamızın sonuçları literatürle benzer bulunmuştur.

Kord ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitesi dahil tüm servislerde en sık izole edilen türün *C. albicans* olduğu bildirilmiştir. *NAC* türleri arasında ise *C. glabrata* %36.8, *C. parapsilosis %42.9 ve C. tropicalis* %30 en sık YBÜ'deki hastalardan izole edilmiştir (122). Zeng ve arkadaşlarının çalışmasında, YBÜ (%50) ve cerrahi servislerde (%51.5) en sık görülen etken *C. albicans* iken, dahili servislerde (%41.8) en sık görülen etken ise *C. glabrata'dır* (116). Çalışmamızda tüm servislerde en sık izole edilen tür *C. albicans* olup*; %38'i* YBÜ hastalarından, %48.60'ı dahili servislerden ve %52.60'ı cerrahi servislerden izole edildi. *NAC* türlerinin dağılımı incelendiğinde; *C. glabrata* %26.3 ile en sık cerrahi servislerde, *C. parapsilosis* %22.5 ile en sık YBÜ'de, *C. tropicalis* %16.20 ve *C. krusei* %5.41 ile en sık dahili servislerde izole edildi. Çalışmamızda tüm servislerde en sık izole edilen türün *C. albicans* olması literatürle uyumlu olarak bulundu.

ECMM *Candida* III Çok Uluslu Avrupa Gözlemsel Kohort Çalışması'nda kandidemiye bağlı 30 günlük mortalite oranı %40.4 olarak bildirilmiştir. Türlere göre mortalite oranı ise *C. albicans'ta* %32, *C. glabrata'ta* %39.5, *C. parapsilosis'de* %42.3, *C. tropicalis'de* %72.7, *C. krusei'de* %33,3, *C. dublinensins'de* %50 ve *C. kefyr'de* %100 olarak rapor edilmiştir (119). Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında 30 günlük mortalite oranı %47 olarak belirlenmiştir. En yüksek mortalite oranı %58.3 ile *C. tropicalis*'te, en düşük mortalite oranı ise %36 ile *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'da saptanmıştır (117). Zeng ve arkadaşlarının Çin'de 3. Basamak bir hastanede yaptığı çalışmada, mortalite oranı %12 ile oldukça düşük raporlanmıştır. Türlere göre mortalite oranı ise *C. albicans'ta* %18.2, *C. glabrata'da* %8.2 ve *C. tropicalis'de* %8.1 olarak bildirilmiştir (116). Çalışmamızda 30 günlük mortalite oranı %54.16 olarak belirlendi. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında, mortalite oranımızın daha yüksek bulunmasının; olguların büyük bir kısmının birden fazla komorbiditeye sahip, altmış beş yaş üstü hastalardan oluşması ve çoğunun YBÜ'de tedavi görmesiyle

ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Türlere göre mortalite oranımız ise *C. kefyr'de* %75, *C. krusei'de* %60, *C. albicans'da* %54.55, *C. tropicalis'de* %53.85, *C. parapsilosis'de* %52.38, *C. auris'de* %50 ve *C. glabrata'da* %48 'dir. Türlere göre mortalite oranlarımız literatürle genel olarak benzerlik göstermektedir. Ancak *C. auris*, *C. kefyr* ve *C. krusei* olgu sayısının az olması nedeniyle elde edilen oranların gerçek mortaliteyi tam olarak yansıtmadığını düşünmekteyiz.

Kandidemili hastalarda mortalite riski, diğer kan dolaşımı enfeksiyonlarına kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (129). Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri arasında ileri yaş, immünsüpresyon, TPN ile beslenme, geçirilmiş GİS cerrahisi, SVK, kandidemi tanısında gecikme, dirençli *Candida* türlerinin artışı ve yetersiz doz veya sürede antifungal kullanımı yer almaktadır (51, 52, 130). Otuz günlük mortalite açısından risk faktörlerini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Kord ve arkadaşlarının (122) çalışmasında, üriner kateterizasyon ve MV, Basetti ve arkadaşlarının çalışmasında (117), yaş, SVK, geçirilmiş GİS cerrahi öyküsü, steroid kullanımı ve yüksek Apache III skoru, Karacaer ve arkadaşlarının çalışmasında (131), yaş, cinsiyet, yüksek APACHE II skoru, antibiyotik kullanımı, SVK, üriner kateter ve hastanede yatış süresi, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (132), yoğun bakım ünitesinde kalma süresi, trombositopeni ve *C. albicans* kandidemisi gibi risk faktörlerinin mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise 30 günlük mortalite açısından risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Yaş ($p = 0.027$), kanser ($p = 0.002$), sepsis ($p = 0.000$) ve YBÜ'de tedavi görmek ($p = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bununla birlikte nötropeni, TPN, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve GİS cerrahi öyküsü literatürde kandidemi hastalarında mortalite ile ilişkili iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almasına rağmen (133), çalışmamızda bu faktörler ile mortalite arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Antifungal ajanlara karşı direnç gelişimi, invaziv mikozların tedavisinde önemli ölçüde klinik başarısızlıklara yol açmaktadır. Bu nedenle, antifungal duyarlılık testleri hem tedavi seçiminde hem de lokal direnç oranlarının izlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Son yıllarda çoklu ilaca dirençli türlerin artışı nedeniyle, kandidemi olgularında rutin olarak antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliği

vurgulanmaktadır (3). Antifungal duyarlılığın belirlenmesi için CLSI ve EUCAST altın standart yöntem olarak broth mikrodilüsyon yöntemini önermektedir (106, 134). Broth mikrodilüsyon yönteminde inkübasyon süreleri ve test hazırlığı zaman alıcı olabilir, bu nedenle diğer testlere kıyasla daha uzun sürede sonuç verir. Ayrıca teknik bilgi gereksinimi, ekipman maliyetleri ve uygulama prosedürünün karmaşık olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle, günümüzde rutin mikrobiyolojik raporlama için AFDT'nin hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılmasını sağlayan, kullanıma hazır ticari sistemler ve kitler geliştirilmektedir. Bu yöntemler arasında VITEK 2 Antifungal Duyarlılık Sistemi (BioMérieux, Fransa, AST-YS08) yaygın olarak kullanılmaktadır. Geliştirilen bu yöntemin, referans yöntemle uyumu ise hala araştırılmaktadır (135). Biz de çalışmamızda antifungal duyarlılığının belirlenmesi için altın standart yöntem olan broth mikrodilüsyon yöntemini kullandık.

CDC, kandidemiye neden olan *Candida* izolatlarında flukonazol direnç oranının yaklaşık %7 olduğunu, bu dirençli izolatların ise %70'inden fazlasının *C. glabrata* veya *C. krusei* türlerine ait olduğunu belirtmektedir. CDC'nin verileri, flukonazole dirençli *Candida* izolatlarının oranının son 20 yılda nispeten sabit kaldığını gösterirken (113), flukonazol direncinin son 20 yılda aynı seviyede kalmasının ekinokandinlerin ampirik tedavide yaygın kullanımına bağlı olduğu öne sürülmektedir (136). Mısır'da yapılan bir çalışmada flukonazole karşı *C. albicans'ta* %35.3, *C. parapsilosis'te* %44.4, *C. glabrata'da* %60 ve C. *tropicalis'te* %38.5 oranında direnç saptanmıştır. Kaspofungin ve mikafungine karşı *C. glabrata'da* %20 ve *C. tropicalis'te* %7.7 oranında direnç görülürken, sadece *C. krusei'de* %14.3 oranında amfoterisin B direnci saptanmıştır (137). Yardımcı ve arkadaşlarının 2021'de Türkiye'den bildirdikleri çalışmada flukonazole karşı *C. albicans'*ta %14.8*, C. parapsilosis'*de %21, *C. glabrata'*da %5.6 ve *C. tropicalis'*te %11.8 oranında; kaspofungine karşı *C. glabrata'*da %44.4, *C. krusei'*de %46.7 ve *C. lusitaniae'*de %25 oranında; mikafungine karşı *C. parapsilosis'*te %2.4 ve *C. krusei'*de %20 oranında direnç izlenmiştir. Amfoterisin B'ye karşı ise *C. parapsilosis'*te %7.3, *C. glabrata'*da %5.6, *C. krusei'*de %26.6 ve *C. kefyr'*de %50 oranında direnç olduğu saptanmıştır (138). SENTRY çalışmasında, 2015-2016 yılları arasında flukonazole karşı *C. albicans'*ta %0.1, *C. parapsilosis'*te %5.5, *C. glabrata'*da %5.6 ve *C. tropicalis'*te %3.3 oranında; anidulofungine karşı *C. glabrata'*da %1.5 ve *C. tropicalis'*te %1.3

oranında; mikafungine karşı *C. albicans'*ta %0.2, *C. glabrata'*da %1.3 ve *C. tropicalis'*te %2 oranında direnç saptanırken ekinokadinlere karşı direncinin en belirgin olduğu türün *C. glabrata* olduğu bildirilmiştir. SENTRY çalışmasında sağlık bakımı ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarından altı *C. auris* izole edilmiş ve tamamı flukonazola dirençli bulunmuştur (128). Amerika Birleşik Devletleri'nde Ostrowsky ve arkadaşlarının çalışmasında %51'i kandan izole edilen 277 *Candida auris* klinik izolatının %99,6'sı flukonazole ve %61,3'ü amfoterisin B'ye karşı dirençli iken ekinokandinlere karşı direnç saptanmadığı bildirilmiştir (139, 140). Hastalarımızdan izole ettiğimiz 127 *Candida* türünün antifungal duyarlılığını altın standart tanı yöntemi olan broth mikrodilüsyon yöntemi ile çalıştık. Antifungal olarak amfoterisin B, anidulofungin, mikafungin, vorikonazol, posakonazol ve flukonazol duyarlılıklarını araştırdık. Flukonazole karşı sadece *C. auris'te* %100 direnç bulunurken; *C. glabrata* izolatlarının tamamı ve *C. parapsilosis* izolatlarının %9.5'i ise flukonazole doza bağımlı olarak duyarlıydı. Posakonazol için *C. glabrata'da* %28 ve *C. krusei'de* %40 oranında, vorikonazole karşı ise *C. glabrata'da* %20 oranında direnç bulunurken; *C. parapsilosis* izolatlarının %9.5'i ise vorikonazole doza bağımlı olarak duyarlıydı. Tüm izolatlarımızda anidulofungin, mikafungin ve amfoterisin B'ye karşı direnç saptamadık. Literatürle kıyaslandığında çalışmamızdaki antifungal direnç oranlarının oldukça düşük olduğunu ve özellikle *C. albicans* izolatlarının tamamının flukonazol dahil tüm antifungallere duyarlı olmasının, diğer çalışmalarla uyumlu olmadığı görülmektedir. Bu durumun hastanemizde hematoloji/onkoloji servisinin bulunmaması, kemik iliği transplantasyonunun yapılmaması ve organ transplantasyonlarının çok nadir gerçekleştirilmesi nedeniyle; antifungallerin profilaksi ve tedavide kullanımının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, diğer çalışmalarda antifungal duyarlılık testlerinin disk difüzyon ve otomatize sistemlerle yapılması, çalışmamızdaki yöntem farklılığı nedeniyle duyarlılık sonuçlarında farklılık yaratmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle antifungal duyarlılık testlerinin standardizasyonunun sağlanabilmesi için, otomatize sistemler ile broth mikrodilüsyon testlerinin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri, retrospektif ve tek merkezli olması, hastane bilgi sistemi üzerinden hastalara ait verilerinin eksik elde edilebilmesidir. Verilerimizin, bölgesel nüfus dağılımı, hasta gruplarının çeşitliliği ve uygulanan tıbbi müdahale düzeyleri gibi faktörlerden etkilenmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, dört yıl boyunca kan kültüründen izole edilen *Candida* spp.'lerin; -70 °C'de saklanması ve antifungal duyarlılıklarının prospektif olarak broth mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmasıdır. Ayrıca zaman alıcı olması, yoğun iş gücü gerektirmesi ve etkin personel ihtiyacı gibi nedenlerden dolayı, altın standart tanı yöntemi olan broth mikrodilüsyon testiyle antifungal duyarlılığı değerlendiren sınırlı sayıda araştırma ve mikrobiyoloji laboratuvarı bulunmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen broth mikrodilüsyon sonuçları, gelecekte otomatize sistemlerle yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Sonuç olarak kandidemiye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, bu faktörlere yönelik önlemler alınmasını sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Hastanemizde kandidemi ile izlenen olguların epidemiyolojisi ve risk faktörleri literatürde yer alan çeşitli çalışmalarla benzerdi. Son yıllarda *C. albicans* görülme sıklığı azalırken, azollere karşı direnç artışı gösteren *NAC* türlerinin ise görülme sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda 30 günlük mortalite %54.16 saptanmış olup bu oran kandidemilerin ciddi bir mortalite riski taşıdığını ve erken tanı ile uygun tedavinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızdaki antifungal direnç profilleri ise literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda bulunmuştur. *C. albicans* flukonazol dahil tüm antifungallere duyarlıyken; *C. glabrata'da*, posakonazol ve vorikonazole karşı, *C. krusei*'de ise posakonazole karşı artmış direnç saptandı.

Değişen epidemiyolojik veriler, *Candida* tür dağılımı ve direnç oranları göz önüne alındığında her merkezin kendi verilerini düzenli olarak analiz etmesi, ampirik antifungal tedavi seçiminde rehber niteliğinde olacaktır. Erken dönemde başlanan etkili antifungal tedavinin, kandidemiye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Tümbay E. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. (Ustaçelebi Ş., ed.). Ankara: Güneş kitabevi; 1999.

2. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, Sınırtaş M, Evci C, Akçağlar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* 2010;138(9):1328–1335.

3. 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* 2016;62(4): e1–e50.

4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133–163.

5. Murray PR., Rosenthal KS., Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8th ed. Philedalphia; 2016.

6. Yücel A., Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. Candida' ların dünü. *Clinical Microbiology and Infection* 2002;(43):3–28.

7. Koç AN., Kiremitçi A., Akgün Y., Kiraz N. Tıbbi Bakımdan Önemi Olan Candida Türlerinin Mikolojik Özellikleri. *Clinical Microbiology and Infection* 2002;(43):37–45.

8. Barnett JA. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, *Candida albicans*. *Yeast* 2008;25(6):385–417.

9. de Hoog S, Walsh TJ, Ahmed SA, Alastruey-Izquierdo A, Alexander BD, Arendrup MC, et al. A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. *J Clin Microbiol* 2023;61(11).

10. Çerikcioğlu N, Sancak B, Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Mantar enfeksiyonları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.

11. Sancak B., Çerikçioğlu N. Mantarların Genel Özellikleri ve Tanı Yöntemleri. In: Willke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M., eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar*. Vol 4. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:2097–2105.

12. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi* 2017;3(4):57.

13. Murray PR. *Basic Medical Microbiology*. 1st ed. Philedalphia; 2018.

14. Çerikçioğlu N., Sancak B. *Mantarların genel özellikleri ve tanı yöntemleri*. 3rd ed. (Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

15. De Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G, El Fari M, Gerrits van den Ende AH, et al. Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 1998;36 Suppl 1:52–6.

16. Yeğenoğlu Y. Mantarların fizyolojisi. In: Tümbay E., ed. *Tıbbi Mikoloji*. Vol 1.baskı. İzmir: Tıbbi Mikoloji Derneği Yayını; 2021:31–39.

17. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(3):494–502.

18. Magalhães J, Correia MJ, Silva RM, Esteves AC, Alves A, Duarte AS. Molecular Techniques and Target Selection for the Identification of Candida spp. in Oral Samples. *Applied Sciences* 2022;12(18):9204.

19. Procop GW., Church DL., Hall GS ve ark. *Koneman Renkli Atlas ve Tanısal Mikrobiyoloji Çeviri*. (Us D BA, ed.). ANKARA: Hipokrat Kitabevi; 2017.

20. Baker S, Bennett J. An Overview of the Genus Aspergillus. In: 2007:3–13.

21. Casadevall A. Antibody immunity and invasive fungal infections. *Infect Immun* 1995;63(11):4211–4218.

22. Yeğenoğlu Y. İnvaziv Mantar Hastaliklarinin Mikolojik Tanisi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine* 2011;70(1):23–28.

23. Çerikçioğlu N. *Candida türleri*. 4th ed. (Willke Topçu A., Söyletir G., Doğanay M., eds.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.

24. Moran G, Coleman D, Sullivan D. An Introduction to the Medically Important *Candida* Species. In: Calderone RA., Clancy CJ., eds. *Candida and Candidiasis*. Washington, DC, USA: ASM Press; 2014:9–25.

25. Bowman SM, Free SJ. The structure and synthesis of the fungal cell wall. *BioEssays* 2006;28(8):799–808.

26. Morrison CJ, Hurst SF, Reiss E. Competitive Binding Inhibition Enzyme-Linked Immunosorbent Assay That Uses the Secreted Aspartyl Proteinase of *Candida albicans* as an Antigenic Marker for Diagnosis of Disseminated Candidiasis. *Clinical and Vaccine Immunology* 2003;10(5):835–848.

27. Çerikçioğlu N. Candida'ların İnce Yapısı. In: Kiraz N., Kiremitçi A., Akgün Y., eds. *Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını; 2002:47–54.

28. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-Candida albicans Candida species. *Trends Microbiol* 2011;19(5):241–247.

29. Tulasidas S, Rao P, Bhat S, Manipura R. A study on biofilm production and antifungal drug resistance among Candida species from vulvovaginal and bloodstream infections. *Infect Drug Resist* 2018; Volume 11:2443–2448.

30. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(6):905–927.

31. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* 2007;369(9577):1961–1971.

32. Altun HU., Şener B. Biyofilm İnfeksiyonları ve Antibiyotik Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008; 39:82–88.

33. Jacobsen ID, Wilson D, Wächtler B, Brunke S, Naglik JR, Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(1):85–93.

34. Abacı Ö., Haliki A. Candida albicans' ın virulans faktörleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 2004;2(9):1–8.

35. Segal E., Elad D. Candidiasis. In: Merz W., Hay R., eds. *Medical mycology*. 10th ed. London; 2005:579–623.

36. Yeğenoğlu Y. Candida İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In: Kiraz N., Kiremitçi A., Akgün Y., eds. *Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu*. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını; 2002:55–63.

37. Concia E, Azzini AM, Conti M. Epidemiology, Incidence and Risk Factors for Invasive Candidiasis in High-Risk Patients. *Drugs* 2009;69(Supplement 1):5–14.

38. Çalışkan O. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türleri Ve Antifungal Duyarlılıkları (Uzmanlık Tezi). In: *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Kinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı*. Kırıkkale; 2018.

39. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, Hancı V, Çağlayan Ç, Kahveci F, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 2018;22(1):93.

40. Arslan F, Caskurlu H, Sarı S, Dal HC, Turan S, Sengel BE, et al. Risk factors for noncatheter-related Candida bloodstream infections in intensive care units: A multicenter case-control study. *Med Mycol* 2019;57(6):668–674.

41. Azar MM. Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification. *Emerg Infect Dis* 2024;30(3).

42. Warnock DW. Trends in the Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007;48(1):1–12.

43. Tümbay E. Candida Türleri. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji,* 1999.

44. Ahmad S, Khan Z, Al-Sweih N, Alfouzan W, Joseph L, Asadzadeh M. Candida kefyr in Kuwait: Prevalence, antifungal drug susceptibility and genotypic heterogeneity. *PLoS One* 2020;15(10): e0240426.

45. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2008; 14:5–24.

46. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011;11(2):142–151.

47. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009;53(1):41–44.

48. Lamoth F, Kontoyiannis DP. The Candida auris Alert: Facts and Perspectives. *J Infect Dis* 2018;217(4):516–520.

49. Lockhart SR, Guarner J. Emerging and reemerging fungal infections. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(3):177–181.

50. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. Candida auris: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(1).

51. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):18026.

52. Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):485–506.

53. van der Meer JWM, van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Kullberg B-J, Netea MG. Severe Candida spp. infections: new insights into natural immunity. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36: S58–S62.

54. Şenol E. Kandida Enfeksiyonlarının Patogenezi. In: *Bamçag Mantar Sempozyumu II*. Aydın; 2011:8–10.

55. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell GL., Bennett JE., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett' s Principles and Practice of Infectious Diseases*. .Vol 2. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:3225–3241.

56. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32: S87–S91.

57. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37(5):1612–1618.

58. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* 2011;15(6): R287.

59. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2015;373(15):1445–1456.

60. Akalın H. Nozokomiyal Fungal Enfeksiyonlar. In: Willke TA., Söyletir G., Doğanay M., eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar*.Vol 4. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:626–637.

61. Tüzün Y., Serdaroğlu S. *Kandidiasis*. (Tüzün Y GMSSOOAV, ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

62. İnan D. *Kütanöz-Subkütanöz Fungal İnfeksiyonlar*. (Arman D, Odabaşı Z, eds.). ANKARA: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2009.

63. Mohamed AA, Lu X, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019:1–6.

64. Mora Carpio AL, Climaco A. *Candidemia*.; 2024.

65. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73(suppl_1):i4–i13.

66. Uzun Ö. *Nozokomiyal hematojen kandidiyazis*. (Kiraz N., Kiremitçi A., Akgün Y., eds.). Eskişehir; 2002.

67. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clinical Microbiology and Infection* 2014;20(1): O50–O57.

68. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different Candida Species. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24(6):1122–1128.

69. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection*. Wiley; 2012.

70. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Vos P, Sigounas G. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting. *Cancer* 2001;92(6):1349–1353.

71. van de Veerdonk FL, Kullberg B-J, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):453–459.

72. 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):1813–1821.

73. Yuan S-M. Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016

74. Xiao H, Miao Y, Liu L, Feng W, Liu S, Guo L, et al. Clinical characteristics of central nervous system candidiasis due to Candida albicans in children: a single-center experience. *BMC Infect Dis* 2022;22(1):945.

75. Breazzano MP, Bond JB, Bearelly S, Kim DH, Donahue SP, Lum F, et al. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous Candida Endophthalmitis. *Ophthalmology* 2022;129(1):73–76.

76. Novy E, Esposito M, Birckener J, Germain A, Losser M-R, Machouart M-C, et al. Reappraisal of intra-abdominal candidiasis: insights from peritoneal fluid analysis. *Intensive Care Med Exp* 2023;11(1):67.

77. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections—Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(suppl_6):S433–S436.

78. Kartal ED. *Fungal Üriner Sistem Enfeksiyonları*. (Arman D., Odabaşı Z., eds.). ANKARA: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2009.

79. Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, Brause BD. Fungal Musculoskeletal Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(2):353–368.

80. Shirvani F, Fattahi A. Pulmonary Candidiasis Associated with COVID-19: Evaluation of Causative Agents and their Antifungal Susceptibility Patterns. *Tanaffos* 2021;20(1):29–35.

81. Domer JE, Garner RE. Immunomodulation in response to Candida. *Immunol Ser* 1989; 47:293–317.

82. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49(suppl_1):11–19.

83. Kiraz N. İnsanda Hastalık Yapan Mantarlar. In: Kiraz N., ed. *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı*.Vol 2. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi; 2011:1367–1373.

84. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of Candida CFU in Initial Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):2879–2883.

85. Howell SA, Hazen KC, Brandt ME. *Candida* , *Cryptococcus* , and Other Yeasts of Medical Importance. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC, USA: ASM Press; 2015:1984–2014.

86. Larone DH. Yeast and Yeastlike Organism. In: *Medically Important Fungi, A Guide To Identification*. 5th ed. Washington DC: ASM Press; 2011:117–154.

87. Kuştimur S. Candida Türlerinin İdentifikasyonu. In: *Tıbbi Önemi Olan Fungal Etkenlerin Tanımlanması Uygulamalı Eğitimi, Kurs Kitapçığı*. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2013:69–83.

88. McMullan R, Metwally L, Coyle P V., Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A Prospective Clinical Trial of a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Candidemia in Nonneutropenic, Critically Ill Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(6):890–896.

89. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for Diagnosis of Candidemia: Comparison with Culture, Antigen Detection, and Biochemical Methods for Species Identification. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2483–2489.

90. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 Magnetic Resonance Assay for the Rapid Diagnosis of Candidemia in Whole Blood: A Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(6):892–899.

91. Kassim A, Pflüger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol* 2017;17(1):128.

92. Buchan BW, Ledeboer NA. Advances in Identification of Clinical Yeast Isolates by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1359–1366.

93. Chalupová J, Raus M, Sedlářová M, Šebela M. Identification of fungal microorganisms by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biotechnol Adv* 2014;32(1):230–241.

94. Katzung B. *Basic Clinical Pharmacology*. 14th ed. (Katzung BC, ed.). San Francisco: McGraw-Hill; 2018.

95. White T., Murray PR., Baron EJ., Jorgensen JH., Pfaller MA., Yolken RH. Mechanisms of resistance to antifungal agents,. *Manual of Clinical Microbiology* 2009:1869–1879.

96. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(3):327–360.

97. van den Born DA, Märtson A-G, Veringa A, Punt NC, van der Werf TS, Alffenaar J-WC, et al. Voriconazole exposure is influenced by inflammation: A population pharmacokinetic model. *Int J Antimicrob Agents* 2023;61(4):106750.

98. Schuetzer-Muehlbauer M, Willinger B, Krapf G, Enzinger S, Presterl E, Kuchler K. The *Candida albicans* Cdr2p ATP-binding cassette (ABC) transporter confers resistance to caspofungin. *Mol Microbiol* 2003;48(1):225–235.

99. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In Vitro Susceptibility of Invasive Isolates of *Candida* spp. to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin: Six Years of Global Surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150–156.

100. Nivoix Y, Ledoux M-P, Herbrecht R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41(01):158–174.

101. Sigera LSM, Denning DW. Flucytosine and its clinical usage. *Ther Adv Infect Dis* 2023.

102. Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev* 2020;33(3).

103. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. CLSI supplement M60. *Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute* 2017;1st ed.

104. Gary W. Procop MM. CLSI M27M44S Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, 3rd Edition. 2022.

105. Clinical breakpoints for fungi (Candida and Aspergillus species). *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST* 2024.

106. CLSI. Reference Method for Broth Dilution. Clin Lab Stand Inst [Internet]. 2008.

107. Johnson EM, Espinel-Ingroff A V., Pfaller MA. Susceptibility Test Methods: Yeasts and Filamentous Fungi. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Wiley; 2011:2020–2037.

108. Fothergill AW. Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Methods. In: *Interactions of Yeasts, Moulds, and Antifungal Agents*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012:65–74.

109. Lass-FlÃ¶rl C, Perkhofer S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses* 2010;53(1):1–11.

110. Knabl L, Lass-Flörl C. Antifungal susceptibility testing in *Candida* species: current methods and promising new tools for shortening the turnaround time. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(8):779–787.

111. Procop GW. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts . *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2020. [. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://clsi.org/media/3680/m60ed2_sample.pdf].]. 7.12.2024 tarihinde erişilmiştir.

112. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in Antifungal Susceptibility Testing of Candida spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol* 2012;50(9):2846–2856.

113. CDC. Antifungal susceptibility testing and interpretation. [: https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/laboratories/antifungal-susceptibility-testing.html]. 29.12.2024 tarihinde erişilmiştir.

114. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. In: *CLSI document M27-A3*. 3rd ed. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

115. Clinical and Laboratory Standards Institute C. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Forth Informational Supplement - M27-S4. *Clin Lab Standars Inst - NCCLS*. 2012.

116. Zeng Z-R, Tian G, Ding Y-H, Yang K, Liu J-B, Deng J. Surveillance study of the prevalence, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of invasive candidiasis in a tertiary teaching hospital in Southwest China. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):939.

117. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study. *PLoS One* 2015;10(5):e0127534.

118. Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):142.

119. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, Barać A, Steinmann J, Siváková A, et al. Attributable mortality of candidemia – Results from the ECMM Candida III multinational European Observational Cohort Study. *Journal of Infection* 2024;89(3):106229.

120. Rajni E, Chaudhary P, Garg VK, Sharma R, Malik M. A complete clinico-epidemiological and microbiological profile of candidemia cases in a tertiary-care hospital in Western India. *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology* 2022;2(1).

121. Zakhem A El, Istambouli R, Alkozah M, Gharamti A, Tfaily MA, Jabbour J-F, et al. Predominance of Candida Glabrata among Non-albicans Candida Species in a 16-Year Study of Candidemia at a Tertiary Care Center in Lebanon. *Pathogens* 2021;10(1).

122. Kord M, Salehi M, Hashemi SJ, Abdollahi A, Alijani N, Maleki A, et al. Clinical, epidemiological, and mycological features of patients with candidemia: Experience in two tertiary referral centers in Iran. *Curr Med Mycol* 2022;8(3):9–17.

123. Ortíz Ruiz G, Osorio J, Valderrama S, Álvarez D, Elías Díaz R, Calderón J, et al. Risk factors for candidemia in non-neutropenic critical patients in Colombia. *Medicina Intensiva (English Edition)* 2016;40(3):139–144.

124. Keighley CL, Pope A, Marriott DJE, Chapman B, Bak N, Daveson K, et al. Risk factors for candidaemia: A prospective multi-centre case-control study. *Mycoses* 2021;64(3):257–263.

125. Zhong L, Zhang S, Tang K, Zhou F, Zheng C, Zhang K, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed Candida albicans/bacterial bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):810.

126. Hadano Y, Suyama A, Miura A, Fujii S, Suzuki Y, Tomoda Y, et al. Impact of the antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia. *Sci Rep* 2022;12(1):15135.

127. Adam KM, Osthoff M, Lamoth F, Conen A, Erard V, Boggian K, et al. Trends of the epidemiology of Candidemia in Switzerland: A 15-year FUNGINOS survey. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(10).

128. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S79–S94.

129. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological Factors Influencing the Outcome of Nosocomial Bloodstream Infections: A 6-Year Validated, Population-Based Model. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24(6):1068–1078.

130. Aitken SL, Beyda ND, Shah DN, Palmer HR, Lasco TM, Koo H, et al. Clinical Practice Patterns in Hospitalized Patients at Risk for Invasive Candidiasis. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48(6):683–690.

131. Karacaer Z, Oncul O, Turhan V, Gorenek L, Ozyurt M. A surveillance of nosocomial candida infections: epidemiology and influences on mortalty in intensive care units. *Pan African Medical Journal* 2014;19. doi:10.11604/pamj.2014.19.398.4960.

132. Zhang W, Song X, Wu H, Zheng R. Epidemiology, species distribution, and predictive factors for mortality of candidemia in adult surgical patients. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):506.

133. Wang T-Y, Hung C-Y, Shie S-S, Chou P-C, Kuo C-H, Chung F-T, et al. The clinical outcomes and predictive factors for in-hospital mortality in non-neutropenic patients with candidemia. *Medicine* 2016;95(23):e3834.

134. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(7):E246–E247.

135. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter Comparison of the VITEK 2 Yeast Susceptibility Test with the CLSI Broth Microdilution Reference Method for Testing Fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):796–802.

136. Data and Statistics on Candidemia. 2024. [https://www.cdc.gov/candidiasis/data-research/facts-stats/index.html]. 6.1.2025 tarihinde erişilmiştir.

137. Dawoud AM, Saied SA, Torayah MM, Ramadan AE, Elaskary SA. Antifungal susceptibility and virulence determinants profile of candida species isolated from patients with candidemia. *Sci Rep* 2024;14(1):11597.

138. Yardimci AC, Arman D. Changing Trends of Candida Species and Antifungal Susceptibility Profile of Candida Bloodstream Isolates: A 5-Year Retrospective Survey. *Jundishapur J Microbiol* 2022;14(12).

139. Zhu Y, O'Brien B, Leach L, Clarke A, Bates M, Adams E, et al. Laboratory Analysis of an Outbreak of Candida auris in New York from 2016 to 2018: Impact and Lessons Learned. *J Clin Microbiol* 2020;58(4).

140. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, Quinn M, O'Brien B, Chaturvedi V, et al. *Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications — New York, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(1):6–9.