T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE STERİL VÜCUT SIVILARINDA NON-ALBICANS CANDIDA İZOLE EDİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE DİĞER ETKEN ÜREMESİ OLAN HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu AYVACI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE STERİL VÜCUT SIVILARINDA NON-ALBICANS CANDIDA İZOLE EDİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE DİĞER ETKEN ÜREMESİ OLAN HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burcu AYVACI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Burcu AYVACI'ya ait "Çocuk yoğun bakım ünitesinde steril vücut sıvılarında non-albicans candida izole edilen hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve diğer etken üremesi olan hastalar ile karşılaştırılması" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Ateş KARA Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr. Ömer KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …….. Tarih ve …….. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan Birdane

Rektör Yardımcısı

Dekan Vekil

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleşmesinde bana destek veren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve değerli katkıları olan Doç. Dr. Ömer KILIÇ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Burcu A. Çocuk yoğun bakım ünitesinde steril vücut sıvılarında *non-albicans candida* izole edilen hastalarının özelliklerinin belirlenmesi ve diğer etken üremesi olan hastalar ile karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. İnvaziv fungal enfeksiyonlar, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastalarda görülen ciddi hastane enfeksiyonlarından birisidir. Son yıllarda *non-albicans Candida* türlerinde artış gözlenmektedir. Bu çalışmada 2010-2015 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan steril bölge kültürlerinde *non-albicans Candida* üremesi olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu hastaların özelliklerinin aynı dönemde *Candida albicans* üremesi olan hastalar, bakteri üremesi olan hastalar ve dört günden uzun süre yoğun bakımda yatıp kan kültüründe üremesi olmayan hastaların verileri ile karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma süresince *non albicans Candida* üremesi olan 29 hasta (*C. parapsilosis* %55.1, *C. glabrata* %31, *C. keyfr* %6.9, *C. crusei* %3.5, *C.tropicalis* %3.5), *C. albicans* üremesi olan 26 hasta, bakteri üremesi olan 153 hasta ve kültürlerde üremesi olmayan 57 hasta dahil edildi. Daha önce antibiyotik ya da antifungal tedavi almak, mekanik ventilatör, santral katater varlığı, total parenteral nutrsiyon, immunsupresif tedavi almak, intravenöz immünglobulin tedavisi ve yoğun bakımda cerrahi işlem *non-albicans Candida* üremesi olanlarda *C. albicans* üremesi olanlara göre daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$) PRISM skoru *non-albicans* üremesi olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve hastanede kalış süresi de *non-albicans Candida* üremesi olanlarda daha yüksek saptanmıştır. PRISM skoru, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, D-dimer, BUN değerlerinin diğer gruplara kıyasla *non albicans Candida* üreyen grupta daha yüksek, kreatinin, albümin ve trombosit değerleri ise düşük saptanmıştır ($p<0.05$). *Non albicans candida* infeksiyonlarının, invaziv işlem yapılan ve immün süprese tedavi altındaki çocuk yoğun bakım hastalarında giderek arttığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyon, *Non-albicans Candida,* Yoğun bakım

ABSTRACT

Burcu A. Determination of the characteristics of patients with non-albicans candida isolated in sterile body fluids in a child intensive care unit and comparison of them with patients with growth of other types of agents, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases, Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2017. Invasive fungal infections are one of the serious nosocomial infections observed in long-term patients in intensive care units. There has been an increase in *non-albicans Candida* species in recent years. In this study, it was aimed to evaluate retrospectively the clinical and microbiological properties of the in-patients of the Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Pediatric Intensive Care Unit between 2010 and 2015 with non-albicans *Candida spp*. in their sterile region cultures and to compare them with the data of the patients with *Candida albicans* growth, bacterial growth and with those of the patients who stayed in the intensive care unit for a period of time longer than four days and did not have any bacterial growth in their blood cultures. Twenty-nine patients with *non albicans Candida* growth (*C. parapsilosis* 55.1%, *C. glabrata* 31%, *C. keyfr* 6.9%, *C. crusei* 3.5%, *C.tropicalis* 3.5%), twenty-six patients with C. albicans, 153 patients with bacterial growth and 57 patients without any growth in their cultures were included in the study. It was observed that previous antibiotic or antifungal therapy, mechanical ventilator, central catheter existence, total parenteral nutrition, immunosuppressive treatment, intravenous immunoglobulin therapy and chirurgical procedure in intensive care unit occured more frequently in the patients with non-albicans growth than in *C. albicans spp* ($p<0.05$). The duration of stay in the ICU, PRISM score and in the hospital were also longer in *non-albicans Candida* spp. absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, D-dimer and BUN values were higher in non albicans *Candida* growing group compared to other groups, whereas creatinine, albumin and platelet values were lower ($p <0.05$). It should be kept in mind that non-albicans candida infections are increasing in children receiving invasive procedures and immunosuppressive therapy in intensive care unit.

Key Words: Intensive care, Invasive fungal infection, Non-albicans Candida

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonları	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etiyoloji	5
2.1.4 Patogenez	6
2.1.5 Risk Faktörleri	7
2.1.6 Tanı ve Tedavi	8
2.1.7 Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi	8
2.2 Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Fungal Enfeksiyonları	11
2.2.1 Candida Tarihçesi	11
2.2.2 Candidaların Morfolojisi	12
2.2.3 Epidemiyoloji	14
2.2.4 Patogenez	16
2.2.5.Kolonizasyonu Artıran Risk Faktörleri	16
2.2.6.İmmün Sistemi Bozan Risk Faktörleri	18
2.2.7 Klinik Tipler	19
2.2.8.Sistemik Kandidiyazis	23
2.2.9. Kandidemi	23
2.2.10.Akut Dissemine Kandidiyazis	24
2.2.11.Kronik Dissemine Kandidiyazis	24
2.2.12 Tanı	24

2.2.13 Antifungal Ajanlar ve Tedavi 29
3.GEREÇ VE YÖNTEM 33
4.BULGULAR 35
5.TARTIŞMA 50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 56
KAYNAKLAR 58

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	Mutlak lenfosit sayısı
ALT	Alanin aminotransferaz
Amp-B	Amfoterisin B
AmpB-d	Amfoterisin B deoksikolat
ANS	Mutlak nötrofil sayısı
APTT	Aktive parsiyle protrombin zamanı
AST	Aspartat aminotransferaz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan üre azotu
CDC	Center For Diseases Control And Prevention
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
EUCAST	European Confederation of Anfifungal Susceptibility Testing)
FDA	U.S.Food and Drug Administration Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
GİS	Gastrointestinal Sistem
HE	Hastane Enfeksiyonu
HIV	Human Immundeficiency Virus
INR	Internasyonel Normalized Ratio
IVIG	Intravenöz ımmunglobulin
KDE	Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KDZ	Kapiller dolum zamanı
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
PAS	Periyodik asit-schiff

PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PRISM	Pediatric Risk Of Mortalty Score
PT	Protrombin zamanı
SDA	Sabouraud Dekstroz Agar
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVK	Santral Venöz Katater
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Hastane enfeksiyonlarının tipleri ve görülme şekilleri 10
2.2. İnsanlar için patojen kandidalar 19
4.1. *Non albicans Candida, Candida albicans* veya bakteri üremesi olan hastalar ile üreme saptanmayan hastaların yaş dağılımı 35
4.2. *Non albicans Candida* üremesi olan hastalarda saptanan potansiyel risk faktörleri 36
4.3. Çalışmada izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı 37
4.4. *Candida* üremesi saptanan örneklerin dağılımı. 37
4.5. *Non albicans Candida* ile *Candida albicans* üremesi olan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması. 38
4.6. *Non albicans Candida, C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması 39
4.7. *Non albicans Candida C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda laboratuvar verilerinin ve skorlamaların karşılaştırılması 40
4.8. *Non albicans Candida C. albicans,* bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda hematolojik laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 41
4.9. *Non albicans Candida C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 42
4.10. *Non albicans Candida ve Candida albicans* üreyen hastaların istatistiki anlamlı çıkan klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri. 43
4.11. *Non albicans Candida ve C. Albicans* üremesi olan hastalarda hematolojik laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 44
4.12. *Non albicans Candida ve C. Albicans* üremesi olan hastalarda biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 45
4.13. *Non albicans Candida ve C. albicans,* üremesi olan hastalarda vital bulguların ve skorlamaların karşılaştırılması 46
4.14. *C. albicans, non albicans Candida,* bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda mortalite oranları. 47
4.15. Yaşayan ve ölen hastalarda mortalite için risk faktörlerinin karşılaştırılması. 48

1.GİRİŞ

Hastane enfeksiyonu (HE) ya da diğer adıyla sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, hastaneye yatan hastalarda yatış sırasında bulunmayan veya inkübasyon döneminde olmayan, ancak yatıştan 48 saat sonra ortaya çıkan, bazen de hastanede gelişmesine rağmen taburcu olduktan 10 gün sonra veya cerrahi uygulamadan 30-90 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyondur (1,2). HE sıklığı birçok parametreye göre değişmektedir. Ülke, bölge, şehir ve hastaneler arasında farklılık gösterebildiği gibi yıllar içinde de farklılık göstermektedir (1,2).

Hastane enfeksiyonu gelişimi birden çok risk faktörünün varlığı nedeni ile en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (1,2). Avrupa ülkelerinde son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarında Çocuk Yoğun Bakım Ünite'sinde (ÇYBÜ) enfeksiyon oranlarının %3-27 arasında değiştiği belirtilmiş, özellikle iki yaş altındaki çocuklarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştire (3). Enfeksiyon hızı ile ilgili Türkiye'deki verilerin erişkin ve çocuk hastalarda %1.3-16 arasında değiştiği bildirilmektedir (4).

Hastane enfeksiyonların değerlendirilmesinde mutlaka standart tanımlama ve enfeksiyon hız/oranlarını kullanılmalıdır. Tanımlamalar için bütün dünyada Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) tarafından geliştirilen kılavuzlar kullanılmaktadır. Ülkemizde de 2005 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından çıkarılan "Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği"ne göre, 2007 yılından beri Türkiye Halk Sağlığı Kurumu internet ortamında hastane enfeksiyonu bildirimi yapılmaktadır (5).

Hastane enfeksiyonu, yerleşim ve üreme yerine göre yapılan değerlendirmesinde en sık kan akımı enfeksiyonu, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu olarak görülmektedir. Bakteriler en sık hastane enfeksiyonu etkeni olarak saptanmalarına rağmen son yıllarda invaziv fungal enfeksiyonların sıklığında artış gözlenmektedir (6). Özellikle hamatolojik-onkolojik maligniteleri olan hastalarda, kemik iliği nakil ünitelerinde, yanık ünitelerinde ve yoğun bakım ünitelerinde invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığı belirgin olarak yüksektir ve yıllar içerisinde de artış göstermektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda, invaziv fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin birçoğuna sahip olmaları nedeni ile invaziv fungal enfeksiyonlar bu ünitelerde daha sık görülmektedir (7).

En sık görülen invaziv fungal enfeksiyon etkenleri *Candida* ve *Aspergillus* türleridir (8). *Candida* türleri insanların % 40-50' sinde gastrointestinal kanalda geçici ya da kalıcı mikrobiyota elemanı olarak bulunur ve *Candida albicans* mikrobiyotada en sık bulunan türdür (9). Candida türlerine bağlı kan akımı enfeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sıklıktaki nozokomiyal enfeksiyondur, sıklığı 1.9-2/1000 hastaneye başvurusu olup, mortalitesi %47 olarak belirlenmiştir (10) *Candida* cinsine ait 200'den fazla *Candida* türü olmasına rağmen, yalnızca 12'si çocuklarda hastalığa neden olmaktadır. 1980'lerin sonlarına dek, invaziv *Candida* infeksiyonlarına neden olan başlıca tür *C. albicans* idi. Son yıllarda *C. albicans* dışındaki Candida (*non-albican Candida*) türlerine bağlı invaziv fungal enfeksiyonlarda artış bildirilmektedir.(10) Daha önce yapılan çalışmalarda invaziv enfeksiyonların %90'dan fazlası *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei*'ye bağlı olarak gelişmektedir, geriye kalan enfeksiyonlar diğer *Candida* türleri tarafından oluşturulmaktadır (10). Pfaller ve ark. 1997-2007 yılları arasında 41 ülkede 142 merkezden topladıkları 256.882 *Candida* suşunu değerlendirdikleri çalışmada, *C. albicans* oranının % 70.9'dan % 65'e gerilediği, *non-albicans Candida* oranının ise % 24.4'ten % 31'e çıktığı göstermişlerdir (11). İtalya'da 2019 kan izolatının değerlendirildiği bir başka çalışmada *Candida* türleri içinde *non-albicans Candida* oranı %54 bulunmuştur (12).

İnvaziv hastalık gelişimi *Candida* türlerinin virülans faktörleri, kolonizasyon yükü ve konağın immün durumu arasındaki etkileşimin sonucudur. İnvaziv hastalık için risk faktörleri, mukozal yüzeylerde kolonizasyonu artıranlar ve immün fonksiyonu bozanlar veya zayıflatan faktörler olup, bu faktörlerin bir çoğu yoğun bakım ünitelerinde standart yaklaşımlar arasında yer alan mekanik ventilasyon, santral kateter varlığı, total parenteral nutrisyon (TPN), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ya da altta yatan hastalık varlığıdır (13).

Dünyada ve ülkemizde yenidoğanlarda ve çocuklarda invaziv enfeksiyonlara yol açan *Candida* türleri ile ilişkili bilgiler bulunmaktadır ancak bu veriler ülkeler ve merkezler arasında farklılıklar göstermektedir (14).

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde antifungal profilaksi ve tedavi konusunda rehber önerileri bulunmakla birlikte, bütün ünitelerin fungal etkenlerini, etkenlerin duyarlılıklarını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemesi gereklidir (15). Bu verilerin

belirlenmesi, daha sonra takip edilecek olan hastalarda tedavi ve profilaksi konusunda fikir sağlanmasını, belirlenecek risk faktörleri de yoğun bakım ünitesinde uygulanacak kontrol önlemlerin belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir.

Bu çalışmada 2010-2015 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan steril bölge kültürlerinde *non-albicans Candida* üremesi olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu hastaların özelliklerinin aynı dönemde *Candida albicans* üremesi olan hastalar, bakteri üremesi olan hastalar ve dört günden uzun süre yoğun bakımda yatıp kan kültüründe üremesi olmayan hastaların verileri ile karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane Enfeksiyonları

2.1.1 Tanım

Hastane enfeksiyonları, hastanede yatarken kazanılan lokal ya da sistemik enfeksiyonlar olup, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan daha ağır seyirli, morbidite ve mortalitesi yüksek, hastanede yatış süresini uzatan enfeksiyonlardır (16). Genellikle hastaneye yatıştan 48 saat sonra saptanan veya taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlar bu kategoride incelenir (17-18). Bazı yayınlarda hastaneye yatışın 72. saatindeki enfeksiyonlar da HE olarak kabul edilmiştir (19). Cerrahi alan enfeksiyonları hasta hastanede yatarken kolonize ya da enfekte olmakta, hastanede kalış süresinden daha uzun olan inkübasyon döneminin ardından taburculuk sonrası dönemde de enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (20). Vücut boşluklarına konulan materyallere bağlı gelişen enfeksiyonlar (şant enfeksiyonu, protez enfeksiyonu gibi) cihaz ilişkili enfeksiyonlar olarak adlandırılmaktadır ve cihaz takıldıktan 1 yıla kadar HE olarak kabul edilir (18).

Hastane enfeksiyonu tanımlaması için CDC'nin (belirlediği tanı kriterleri son olarak 2008 yılında güncellenmiştir ve halen bu rehber kullanılmaktadır (5).

2.1.2 Epidemiyoloji

Hastane enfeksiyonu hızı genellikle gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerden çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. HE hızı hastaneye yatan her 100 çocuk için 6 veya 7 iken, erişkinlerde 100 hasta için 4 civarındadır (21). Özellikle ÇYBÜ ve yenidoğan yoğun bakım servislerinde çocukların kateterlerinin stabilizasyonunda erişkinlere göre daha fazla sorun yaşanması, daha sık hemşire bakım ve manipülasyon gereksinimleri HE riskini erişkinlere kıyasla ek olarak artırıcı durumlardır (3). Son yıllarda ABD'de yapılan gözlemsel çalışmalarda ÇYBÜ'de HE oranlarının %6-%13.7 arasında değiştiği bildirilmektedir (22).

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda HE oranları erişkin yaş grubundaki hastalara göre daha düşüktür. Amerika'da hastaneye yatan erişkin hastalarda HE oranı %5-10 arasında iken, çocuklarda daha düşük bulunmuştur (ilk 10 yaşta %1.5-4, bir yaş altında %7-9) (23) Avrupa ülkelerinde son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarında

ÇYBÜ'deki HE hızlarının %3-27 arasında değiştiği belirtilmiş, özellikle 2 yaş altındaki çocukların, en yüksek hastane enfeksiyon oranlarına (%25) sahip olduğu ifade edilmiştir (3). Kanada'da yapılmış bir çalışmada 2 yaş altındaki çocuklara bakım verilen servislerdeki (yenidoğan ünitesi dahil) enfeksiyon hızı; %11.5, 2-4 yaş arasındaki çocuk servislerinde %3.6, 5 yaş ve üzerinde olan çocuk servislerinde ise %2.6 olarak tespit edilmiştir (24).

Ancak gelişmekte olan ülkelerde bildirimler ile ilgili sorunlar olduğu için bu oranlar değişiklik gösterebilmektedir (25).

2.1.3 Etiyoloji

HE, dört alt başlıkta özetlenebilmektedir. Bunlar sırası ile cerrahi alan enfeksiyonları (yüzeyel insizyonel, derin insizyonel ve organ/boşluk enfeksiyonları), primer kan akımı enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları (semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları), kardiyovasküler, santral sinir sistemi, diğer ve pnömoni şeklinde sınıflandırılabilir (26).

Brazilya'da çocuk yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 8,1 gün olan 172 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %22'sinde HE saptanmıştır. Etkenlerin %47'sinin gram negatif basil, %41'inin gram pozitif kok olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada erişkinlerden farklı bir bulgu saptanmamıştır (6,27). En sık rastlanan HE türü ise sırasıyla sistemik kan enfeksiyonu, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve cerrahi alan enfeksiyonu olarak saptanmıştır (28,19).

Amerika'da 49 hastanede 7 yılda 24,179 nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonunun (KDE) incelendiği çalışmada KDE'lerin %87'si monomikrobiyal bulunmuş, etkenlerin %65'inin gram pozitif, %25'inin gram negatif, %9,5'inin mantar olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış ile enfeksiyon gelişmesi arasında ortalama süre *Escherichia coli* için 13 gün, *Staphylococcus aureus* için 16 gün, *Candida spp.* ve *Klebsiella spp.* için 22 gün, *Enterococcus spp*. için 23 gün, *Acinetobacter spp*. için ise 26 gün olarak saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar, *Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Serratia spp.,* ve *Acinetobacter spp.*'nin yoğun bakım ünitelerinde daha çok enfeksiyona yol açtığı görülmüştür. Nötropenik hastalarda *Candida spp., Enterococcus spp.* ve viridans grubu streptokoklar ile oluşan enfeksiyonların daha sık görüldüğü gözlenmiştir (30).

Çocuk yoğun bakım ünitesin' de en sık karsılaşılan HE türü sistemik kan enfeksiyonu ve en sık saptanan mikroorganizma ise *S.aureus* olarak rapor edilmiştir (31). Ülkemizde bu konuda yapılan bir çalışmada en sık HE tipi ventilatör ilişkili pnömoni ve en sık etken gram (-) bakteriler (Pseudomanas ve Acinetobacter) saptanmıştır (32).

2.1.4 Patogenez

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar genellikle immün sistemi baskılanmış ya da tedavileri için birçok tıbbi tedaviye ve tekrarlayan invaziv işlemlere gereksinim duyan hastalardır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi için konak savunmasının zayıflaması ve patojenik veya potansiyel patojenik bakterilerle kolonize olması fizyopatolojide önemli rol oynamaktadır. Bu iki faktör bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gibi beraber de olabilmektedir (33).

Nozokomiyal patojenlerle enfeksiyon için mikroorganizmanın mukoza ya da epitele tutunması ve orada yerleşip çoğalması sonucu kolonizasyonu gerekmektedir. Antibiyotikler mikrobiyotadaki mikroorganizmaları seçilmiş potansiyel kolonilerle değiştirirerek endojen kolonizasyona neden olur. Ekzojen kolonizasyon ise mikroorganizmanın doğrudan teması, damlacık veya hava yoluyla yayılımı sonucu ortaya çıkar. Doğrudan temasta başlıca yol sağlık personelinin elleridir. Ayrıca kontamine alet ve infüzyonlarla da bulaş olabilir (33).

Yoğun bakımda yatışın ilk 48–72 saatinden sonra hastaların % 50'sinde, birinci hafta sonunda hastaların tamamında yoğun bakımın florasını oluşturan etkenlerle kolonizasyon olur (34). Dirençli bakteri ile kolonizasyon daha sonra enfeksiyona yol açabilir. Nozokomiyal kolonizasyon için en sık kaynak orofarinks, gastrointestinal sistem, deri ve idrar yollarıdır. *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Pseudomonas spp. ve Candida spp*. bu bölgelerde sıklıkla kolonize olur. Bakterilerin kan dolaşımına primer enfeksiyon odağından (solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, apse ve yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi yara gibi), lenfatik sistem aracılığıyla dolaylı olarak veya intravasküler enfeksiyon (örneğin infektif endokardit, süpüratif trombofilebit ya da kateterler) yoluyla doğrudan katılabilmektedir (35). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) KDE başlıca HE nedenidir ve bu enfeksiyonların %90'ı santral venöz katater (SVK) ile ilişkilidir (36). Hastanede yatış süresi ve kateterin kalma zamanının uzaması SVK

ilişkili enfeksiyonları artırır (37). Kateter ilişkili enfeksiyonların patogenezinde mikroorganizmanın oluşturduğu biyofilmler, mikrobiyal faktörler, kateter materyalinin özellikleri, edinsel faktörler, kateterin derideki giriş yeri, kateter ile infüzyon setinin birleşme yerinin özellikleri endojen (hematojen) yol ile yayılımve kontamine infüzyon materyalinin yayılımı gibi mekanizmalar yer almaktadır (38).

2.1.5 Risk Faktörleri

Hastane enfeksiyonu gelişimi için hastaya ait faktörler; kronik hastalık varlığı (diyabetes mellitus, renal yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği, genetik sendrom, malignite) (39,40), immün yetmezlik varlığı (nötropeni veya lenfopeni varlığı, steroid ve diğer immunsüpresif ajanların kullanımı), yanık, 2 yaşından küçük olmak, düşük tartılı olmak gibi sebeplerdir (41). Mevcut hastalığın ağırlığı da nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskini etkiler (40). Çocuklarda yapılan çalışmalarda pediyatrik mortalite riski (Pediatric Risk of Mortality-PRISM) skorunun nozokomiyal enfeksiyon geçirme riskini belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir (42).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda beslenmeye ilave çinko, selenyum, glutamin desteği eklenmesi ve intravenöz metoklopropamid tedavisinin nozokomiyal enfeksiyon/sepsis gelişmesi riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (43).

İntravenöz ve intraarteriyel kateter yerleştirilmesi, entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ve çeşitli cerrahi girişimler HE için risk faktörüdür ve katater kalım süresi Ulusal Hastane Enfeksiyonları Gözetimi (National Nosocomial İnfections Surveillance-NNIS)verilerine göre hem üriner sistem enfeksiyonlarının, hem ventilatör ilişkili pnömonilerin hem de KDE'nin en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (36). Mekanik ventilasyon, diyaliz, total parenteral nutrisyon (TPN) , H2 reseptör antagonisti kullanımı, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu uygulaması nozokomiyal KDE riskini artıran faktörlerdendir (44-47).

Erişkin çalışmalarında sedatif ilaçlar, kortikosteroidler, antiasitler, stres ülser profilaksisi, önceden antibiyotik tedavisi almış olmak ve çoklu kan transfüzyonları nozokomiyal enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (33).

Avrupa'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada en sık KDE'nin yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde (YYBÜ) (%71), antimikrobiyal direncin ise en çok ÇYBÜ'de görüldüğü gösterilmiştir (48).

2.1.6 Tanı ve Tedavi

Hastane enfeksiyonu tanımı CDC tanı kriterlerine göre belirlenmektedir. KDE düşünülen hastalarda, tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan gazları gibi temel tetkikler, idrar yolu enfeksiyonu düşünülenlerde tam idrar tetkiki, idrar kültürü mutlaka yapılmalıdır. Etyolojik tanıyı, kan kültürü ve primer enfeksiyon odağından alınan kültür koydurur.

Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yol göstermek için, belirlenebilen primer enfeksiyon odağından alınan materyalin gram boyası ve alınan kültür çok önemlidir.

Ampirik antibiyoterapi başlamadan önce hastanın özgeçmişi, daha önce kullandığı ilaçlar göz önüne alınmalıdır. Gram-negatif bakteriyemilerde ampirik antibiyotik tedavisinde *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae* veya *A. baumannii* enfeksiyonları için çoğul antibiyotik direnci göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsödomonal bir beta-laktam ile bir aminoglikozid kombinasyonu en uygun tedavi gibi görünmektedir.

Gram-pozitif koklara bağlı bakteriyemilerde ve stafilokok enfeksiyonlarında metisilin direnci; enterokok enfeksiyonlarında yüksek düzeyde aminoglikozid ve penisilin direnci göz önünde bulundurularak tedavi şekillendirilmelidir (49). Bakteri izolasyonundan sonra antimikrobiyal tedavi yeniden gözden geçirilir. Tedavi süresi genellikle 7–14 gündür. Hastalarda destek tedavisi ve primer enfeksiyon odağının kaldırılması antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir (45).

2.1.7 Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi

El yıkama hastanelerde uygulanabilecek en pratik ve en etkili korunma yöntemidir. Patojen mikroorganizmalar kolonize ve enfekte hastalardan sağlık personelinin ellerine geçer ve bu hastane içinde yayılmanın önemli yollarından biridir (50).

Ellerin dekontaminasyonu üç kategoriye ayrılır:

a) Sosyal el yıkama: Orta derecede kirli ellerin sadece sabunla ve su ile yıkanması (Hastaya her yüzeysel temas öncesi ve sonrasında yapılmalıdır)

b) Sosyal ve hijyenik el yıkama: Ellerin antiseptik bir deterjan ile veya alkol ile dezenfekte edildiği durumdur (İnvaziv işlemlerden önce ve mikrobik kontaminasyon olabilecek her işlem öncesinde yapılmalıdır).

c) Cerrahi el yıkama: Geçici florayı uzaklaştırmak ve eldiven hasar gördüğü zaman yaranın kontamine olmasını önlemek içindir (Her cerrahi müdahale öncesinde yapılmalıdır).

Tablo 2.1. Hastane enfeksiyonlarının tipleri ve görülme şekilleri

Hastane enfeksiyonu tipleri	Görülme şekilleri
Cerrahi alan enfeksiyonu	Yüzeyel insizyonel, derin insizyonel ve organ/boşluk cerrahi alan enfeksiyonu
Kan dolaşım enfeksiyonu	Sepsis
Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE)	Semptomatik ÜSE, asemptomatik bakteriüri, üriner sistem diğer enfeksiyonları
Kemik-eklem enfeksiyonları	Osteomyelit, eklem veya bursa enfeksiyonları, vertebral disk enfeksiyonları
Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları	Arter veya venöz enfeksiyon, endokardit, myokardit, perikardit, mediastinit
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	İntrakranyal enfeksiyon, menenjit veya ventrikülit, menenjit olmadan spinal apse
Göz-kulak-burun-boğaz enfeksiyonları	Konjonktivit, otitis eksterna, otitis media, oral kavite ve üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	Gastroenterit, hepatit, nekrotizan enterekolit, gastrointestinal kanal enfeksiyonu, başka bir yerde geçmeyen intraabdominal enfeksiyonlar
Alt solunum yolu enfeksiyonları	Pnömoni hariç, trakeit, bronşit, trakeobronşit, bronşit, akciğer apsesi, ampiyem
Genital sistem enfeksiyonları	Endometrit, vajinal cuff enfeksiyonu, epididimit, prostatit
Deri-yumuşak doku enfeksiyonları	Dekübit ülseri, yanık, meme apsesi, mastit, omfalit, yenidoğan püstülozisi, yenidoğanın sünnet enfeksiyonu
Sistemik enfeksiyon	

2.2 Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Fungal Enfeksiyonları

İnvaziv fungal enfeksiyonlar son zamanlarda artış göstermekte olup çocuk yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde en sık invaziv fungal enfeksiyon sebebi *Candida* olarak saptanmıştır (51,52). Pediatrik nazokomiyal kan akımı enfeksiyonlarında *Candida spp.* tüm etkenler içerisinde üçüncü sırada iken, fungal enfeksiyonlar içerisinde de en sık etkendir (30). Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliği nakil ünitelerinde, yanık ünitelerinde ve ÇYBÜ ve YYBÜ'de , prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyon görülme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. ÇYBÜ'de yatan hastalar yoğun bakım ilişkili risk faktörlerine sahip olmaları (mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, oral beslenememe, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı) nedeni ile fungal enfeksiyonlar için risk grubundadır (53).

1960-1970'li yıllarda nazokomiyal kandidemilerde en sık etken *Candida albicans* iken son zamanlarda yapılan çalışmalarda *non albicans Candida* sayısında belirgin artış saptanmıştır. Bunlar *C.tropicalis, C.glabrata, C.parapsilosis, C.krusei, C.guilliermondii* ve daha az görülen *C.lipolytica, C.kefyr ve C.pelliculosadır* (54,55).

2.2.1 Candida Tarihçesi

Kandidiyazisin geçmişi M.Ö. 4. yüzyıla İstanköy'lü Hipokrat'a (Hippocrates) kadar uzandığı halde, Galen ve Pepy 1665 yılında pamukçuğu tanımlamış, modern tıpta 1771'de Rosen von Rosenstein 1784'de ise Underwood 1835'de Veron özofagus kandidiyazisini tanımlamıştır (56). İlk olarak 1839'da Almanya'da Bernard Langenbeck tarafından tifüslü bir hastanın oral lezyonundan maya izole edilmiş ve buna 'typhus leichen' denilmiştir (57,58). Mantar ile pamukçuk arasındaki ilişkiyi 1842'de Gruby göstermiş ve etkeni *Sporotrichum* cinsi olarak sınıflandırmış, 1890'da Zopf tarafından önerilen *Monilia albicans* ismi ile beraber 100 farklı sinonim isim kullanılmıştır. 1923 yılında Berkhout tarafından önerilen *Candida albicans* ismi 1954'de kabul edilmiştir (57). 1950'li yıllardan sonra antibiyotiklerin keşfi, immünsüpresif tedavilerin gelişmesi, invaziv işlemlerin artması gibi sebeplerden dolayı daha önce gözlenmeyen *Candida* enfeksiyonlarının klinik formları gözlenmektedir ve buna bağlı mortalite ve morbidite artmıştır (58).

2.2.2 Candidaların Morfolojisi

Candida'lar 3-5 mikrometre çapında tek hücreli ökaryotik hücreler olup, yuvarlak veya oval şekilli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen canlılardır (59).

Fungi imperfecti sınıfı içerisinde *Criptococcosea* ailesinin bir üyesidir. Latince "candidus" kelimesi göz kamaştırıcı beyaz anlamına gelmekte ve koloni görünümüne uygun olarak kullanılmaktadır.

***C. albicans*:** Mısır unlu jelozda klamidospor oluşturarak ürediğinden diğer türlerden ayrılır. Maya-hif dönüşümü göstermesi ve bazı hidrolitik enzimleri üretmesi nedeniyle, virülansı en yüksek türdür. *C. albicans* tüm kandidiyazlarda en sık görülen etkendir (60-62).

C. tropicalis: Koloni morfolojisi kremsi, uç kısımlarda parlak miselyal saçaklar ya da buruşuk yapılar görülür. Sıklıkla paronişi, otitis eksterna, endokardit, endoftalmit, artrit ve peritonit infeksiyonlarında etken olarak görülmektedir (60). İnvaziv infeksiyonlarda gastrointestinal kolonizasyonun rolü belirgin olup hematolojik maligniteli hastalarda kolonizasyondan sonra %80'e varabilen oranlarda invazyon yaptığı gösterilmiştir (62).

C. parapsilosis (C. parakrusei):Gastrointestinal,bronko pulmoner ,sistemik ve genitoüriner enfeksiyonu olanlarda daha sık izole edilmektedir. Hematopoetik malignensili, diyabetli ve embolik deri lezyonları olanlarda daha sık rastlanmaktadır (60). *C. parapsilosis*'in son yıllarda önemli hastane kökenli patojenler arasında yer aldığı ve kandidemilerin %7-10'unu olusturduğu hatta bazı merkezlerde bu oranın %30-50'lere ulaştığı bildirilmektedir (63).

***C. glabrata*:**. Mısır unlu jelozda yalancı hif olusturmadan ürediğinden diğer türlerden ayrılır (61). *C.glabrata* nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarına sebep olan önemli bir patojendir. *C. glabrata*'ya bağlı kandidemiler genellikle solit tümörler ve onkoloji dısı hastalarda saptanmaktadır (64).

***C. krusei*:** Yapılan bir çalışmada kan kültürü örneklerinde *Non-albicans candida* türlerinde yüksek oranlarda (%62,5) flukonazol direnci tespit edildiği bildirilmiştir. Kan kültürü örneklerinde saptanan flukonazole dirençli *C. krusei* suşlarının, yoğun bakım ünitesi ampirik antifungal tedavi protokollerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (65).

C. kefyr (***C. pseudotropicalis***)**:** Saboraud dekstroz agar (SDA) ’da düz, yumuşak ve sarımsı koloniler yapar. SDA’da, 25°C’de 3 günlük inkübasyon sonundaki kolonileri, diğer türlerinkine göre daha küçüktür. Mısır unlu jelozda ise uzayan blastokonidiyalar psödohife paralel dizilerek tipik nehirde yüzen kütük görünümündedir (61,62).

C. guilliermondii**:** İnsan deri florasının ve mukozal yüzeylerinin bir parçasıdır. Kan dolaşım infeksiyonları; kanser, yoğun bakım ünitesi hastalarında görülmekle birlikte santral venöz kataterle de ilişkilidir (65).

C. norvegensis**:** Sandven ve ark. 10 hastadan almış oldukları boğaz, kan, idrar, balgam, abdominal drenaj örneklerinden izole ettikleri *C. norvegensis*’in flukonazole dirençli olduğunu bildirmişlerdir ve insanlarda nadiren infeksiyon yaparlar (66).

C. lipolytica**:** İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan fırsatçı patojen bir türdür. SDA’daki koloni morfolojisi kremsi, düzgün kenarlı olmakla birlikte buruşuk da olabilmektedir. Mikroskopik morfolojisi ise; yuvarlak veya oval görünümde, 3-6 x 4-16 µm boyutunda, mısır unlu jelozda 25°C’de 72 saatte psödohifler septalı, gerçek hiflerse kısa zincirlerde katlanan uzun blastokonidiyumlar şeklindedir (29).

C. lusitaniae**:**İmmün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı patojen olarak karşılaşılmaktadır. Kemik iliği transplant alıcılarında sık görülür (61). Solunum yolları, genitoüriner yollar başta olmak üzere endojen kaynaklı hastalıklar oluşturur (64).

C. pelliculosa**:** Kalkancı ve ark. çalışmalarında neonatal yoğun bakım ünitesinde yatan 4 bebeğin kan kültüründen *C. pelliculosa* izole ettiklerini bildirmişlerdir (67) Sıklıkla toprak,bitki ve diğer organik bileşiklerde bulunmakla birlikte nadiren ımmun suprese hastalarda fungemiye neden olmaktadır.

C. dubliniensis**:** İnce duvarlı, bol miktarda ikili, üçlü, grup ya da zincir halinde klamidosporlar oluşturduğu gözlenmiştir (68).Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Human Immunnodefficiency Virüs’lü (HIV) hastalarda orafaringeal infeksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (69).

2.2.3 Epidemiyoloji

Kandida enfeksiyonu, YBÜ enfeksiyonlarının %9'u olup nazokomiyal kan akımı enfeksiyonları içerisinde üçüncü sıklıkta görülür (70). Aspergillustan sonra *Candida spp.* en sık invaziv fungal enfeksiyon sebebidir (51) Kan kültüründe üremesi zor ve uzun sürmesine rağmen tanı için kan kültürü altın standarttır.

Amerika'da 1979-2000 yılları arasında hastanede sepsis tanısı ile yatan 10,319,418 hasta prospektif olarak incelendiğinde fungal enfeksiyon insisdansının %207 oranında arttığı saptanmıştır (71). Amerika'da retrospektif olarak yapılan erişkin ve çocukları içeren bir çalışmada ise çocuk hastalarda fungal sepsis hızı 100.000'de 30 saptanmıştır (72). Abelson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Candida spp*. enfeksiyonlarının 1991-1996'ya kıyasla 1997-2001 yılları arasında %91 oranında arttığı saptanmıştır (73).

Avrupa'da 20 ÇYBÜ'de yapılan bir çalışmada HE etkenleri arasında *Candida* oranı %9 olarak saptanmış olup bakteri ve virüslerden sonra üçüncü en sık patojen olduğu görülmüştür (23). 35 yoğun bakım ünitesini içeren Amerika'da yapılan bir çalışmada koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonu %21.3 oranı ile birinci sırada, sonrasında *Candida* (%17,3) ve *enterokoklar* (%13.3) saptanmıştır (74).

Prematürite ve konjenital anomaliler gibi sebeplerden ötürü infantlarda ikinci veya üçüncü sırada enfeksiyon sebebi olarak saptanmıştır (75).

Candida türleri çocuk yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarında dördüncü sıklıktadır (11). Türkiye'de yapılan bir çalışmada çocuk YBÜ'de invaziv kandidiyazis saptanan hastaların %53,7'si asemptomtik iken %46,3'ü semptomatik olarak saptanmıştır. Semptomatik hastalarda *C. parapsilosis* %48,4 ile en sık izole edilen *Candida* türü olmuştur (76).

1980'lerin sonlarına dek, invaziv *Candida* infeksiyonlarına neden olan başlıca tür *C. albicans* idi (33). Son iki dekadda nozokomiyal kandidemi etkenlerinden *non-albicans Candida* türlerinin sıklığında artış saptanmıştır. Pfaller ve ark. ARTEMIS DISK antifungal sürveyans programı dahilinde 10,5 yılı içeren (1997-2007), 41 ülkeden 142 merkezden topladıkları 256.882 *Candida* suşu ile yaptıkları çalışmada, *C. albicans* oranının %70.9' dan %65'e gerilediği, *non-albicans Candida* oranının ise %24.4'ten %31'e çıktığı görülmüştür (77). Başka bir çalışmada

2019 kan izolatı incelenmiş non-albicans *Candida* oranının %54 ile öne geçtiği saptanmıştır (78).

Yedi farklı yoğun bakım ünitesine kabul edilen 134 hastanın 1 yıllık prospektif analizinde %47 hastada *C.albicansa* bağlı kandidiyazisi, %53 oranında *non-albicans candidiyazis* saptanmıştır. Tanı anında ortalama yaş 11 ay saptanmış olup en sık izole edilen *non albicans* suşları *Candida parapsilosis* (%13.4), *Candida tropicalis* (%8.2), *Candida glabrata* (%4.5), *Candida lusitaniae* (%3.7), *Candida kefyr* (%2.2), *Candida guilliermondii* (%1.5), *Candida dubliensis* (%0.7) ve *Candida krusei* (%0.7) olarak saptanmıştır (79).

Fransa'da yapılan toplum temelli yeni bir çalışmada, kandidemi ile ilişkili ölüm oranı %40 olarak bulunmuştur (80). İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının %50'sinden fazlası *non-albicans candida* türlerine bağlı gelişir (11). İnvaziv kandidiyazlı hastaları içeren bir prospektif sürveyans programında, 2004 ile 2008 yılları arasında 2.496 *non-albicans* Candida enfeksiyon atağı saptanmıştır. Bu ataklarda saptanan türler sıklığa göre, *C. glabrata* (%46.4), *C. parapsilosis* (%24.7), *C. tropicalis* (%13.9), *C. krusei* (%5.5), *C. lusitaniae* (%1.6), *C. dubliniensis* (%1.5) ve *C. guilliermondii* (%0.4)'dir. Kandidiyazların %4.4'ünde iki veya daha fazla sayıda *Candida* türü belirlenmiştir (11). Ayrıca kemik iliği kök hücre nakli yapılan erişkin hastalarda invaziv kandidiyaza bağlı mortalite oranı (%48.9), invaziv aspergilloza bağlı mortaliteden (%35.5) daha yüksek bulunmuştur (81,82).

Candidaların fırsatçı patojen olduğunu gösteren birçok örnek bilinmektedir. Das ve arkadaşları (7) *Candidaların* etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının %92'sinde, bu enfeksiyonların öncesinde, normal bakteri florasını baskılayan ve mukozanın mantar kolonizasyonunu önleyen doğal antagonistlerin etkisini ortadan kaldıran geniş spekturumlu antibiyotik kullanıldığını göstermişlerdir. İntraabdominal büyük cerrahi girişimler de *Candida* enfeksiyonları için risk oluşturur. Bir kohort çalışmasında, kandidemili 107 hastanın %50'sinde kısa süre önce bir cerrahi girişimin bulunduğu vurgulanmıştır (83). Ayrıca, glikokortikoid ve diğer immünsüpresif ilaç tedavisi alan sistemik lupus eritematozus hastalarında, sıklıkla *Candida* türlerinin neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarının riski artmıştır (84). Nötropeni saptanan HIV'lı ve onkoloji hastaları hemen daima orofaringeal ve özefagial kandidiyaz geçirirler (85,86).

2.2.4 Patogenez

Candida türleri insan ve hayvanların başta gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere normal florasında bulunabilen fırsatçı patojen mikroorganizmalardır. Enfeksiyondan önce florada bulunan mantarlar sayıca artış göstererek kolonizasyon oluşturur, kolonizasyonu da enfeksiyon izleyebilir (60).

Candida enfeksiyonunun patogenezi adezyon, kolonizasyon ve invazyonu içeren olaylar zinciridir. Orofarinks, GİS ve genitoüriner sistemde epitelyal hücrelerde bulunan karbonhidratlar ve proteinler mayanın dokuya adezyonunu kolaylaştırır. Adezyon sonrasında konakta saprofitik olarak kolonize olur. Konak savunması bozulduğunda, kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılarak disemine hastalığa neden olabilirler (87,88).

Konak savunma mekanizmaları ve mikroorganizmanın virülansı enfeksiyon gelişmesinde etkilidir. Sağlam deri ve mukozalar *Candida* enfeksiyonu gelişimini engellemekte, deri bütünlüğünün bozulması ile *Candida* enfeksiyonu gelişme ihtimali artmaktadır (89).

Candida enfeksiyonları yüzeyel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeyel enfeksiyonlar cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır. Kandidemi kan kültüründen *Candida* izolasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv kandidiyazis ise kandidemi, tek organ enfeksiyonları (karaciğer, dalak, kemik ve beyin) dahil tüm derin yerleşimli enfeksiyonları tanımlar. İnvaziv kandidiyazis immün sistemi normal olan çocuklarda nadirdir. Sıklıkla prematür bebekler, hematolojik malignite, transplantasyon, primer veya sekonder immün yetmezliği olan çocuklarda görülür. Bu hastalar immünsüpresyon dışında, kandidiyazis açısından çok sayıda risk faktörüne de sahiptirler (90).

İnvaziv hastalık gelişimi *Candida* türlerinin virülans faktörleri, kolonizasyon yükü ve konağın immün durumu arasındaki etkileşimin sonucudur. İnvaziv hastalık için risk faktörleri, mukozal yüzeylerde kolonizasyonu artıranlar ve immün fonksiyonu bozanlar veya zayıflatanlar olarak iki kategoride düşünülebilir.

2.2.5.Kolonizasyonu Artıran Risk Faktörleri

Semptomatik kandidiyazisli hastalarda en sık rastlanan risk faktörleri üriner kateterizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır (91,92). Weese-Mayer tarafından yapılan çalışmada santral venöz katater, invaziv işlem uygulanması,

yüksek PRISM skoru, TPN kolonizasyonu artıran diğer sebeplerdir (93). Gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyon ile immünsüpresyon arasındaki ilişki de bu riski artırmaktadır. Uzun süre çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış olması da çocuklarda invaziv kandidiyazis riskini arttırmaktadır (94).

Singhi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mikroorganizmaların kolonizasyonu ve PRISM skoru, HE için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (95).

Zaoutis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan kültürlerinde candida üremesinin üsantral venöz katater varlığı ile arttığı, immunsüpresyonun da bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (45).

2016 yılında yayınlanan Amerika infeksiyon kontrol komitesinin hazırladığı kandidemi rehberinde bağımsız risk faktörleri geçirilmiş abdominal cerrahi, üç lümenli santral venöz kateter varlığı, akut böbrek yetmezliği, parenteral nutrisyon, 7 günden uzun yoğun bakımda kalış, 3 veya daha fazla antibiyotik kullanımı, başka odaklarda kandida izolasyonu, birlikte gram pozitif ve ya gram negatif bakteri infeksiyon varlığı, 3 günden uzun mekanik ventilasyon ve veya üreteral kateterizasyon varlığı, nazogastrik tüp varlığı olarak saptanmıştır (96).

Muskett H. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise bağımsız risk faktörleri çoklu kandida kolonizasyonu, immünsüpresyon, TPN, santral venöz kateter, diyabetes mellitus, cerrahi, renal replasman tedavisi, ciddi sepsis olarak belirlenmiştir (97).

Gastrointestinal sistemde aşırı çoğalmayı teşvik eden faktörler (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi) kandida enfeksiyonu riskini artırır (98). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandida kolonizasyon yükünü ve dissemine kandidiyazis riskini arttırmaktadır.

Parenteral hiperalimentasyon intravasküler hiperglisemik ortam sağlayarak kandidemi gelişmesini kolaylaştırır. Üst gastrointestinal sistemde gastrik asit fungal çoğalmayı önleyerek kandida enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynar. H2 reseptör blokerlerin kullanımı bebeklerde artmış kandidemi riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca H2 reseptör blokerleri nötrofil fonksiyonunu inhibe ederek enfeksiyon riskini artırabilmektedir (99).Enfeksiyon ve kolonizasyon arasındaki ilişki kolonizasyon indeksi ile belirlenebilmektedir. Kolonizasyon indeksi; kolonize olan vücut bölge

sayısının alınan tüm örneklere oranı olarak kabul edilmektedir. Bu indeksi yüksek olan hastalarda kandidiyazis gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada kandida skoru arttıkça invaziv kandidiyazis gelişme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı, negatif ve pozitif prediktif değerinin sırasıyla % 100, % 23.8 olduğu bulunmuştur (100).

2.2.6.İmmün Sistemi Bozan Risk Faktörleri

Kandidiyazis başlıca immün sistemi bozuk olan hastaları etkiler. Yenidoğanlarda özellikle prematürite invaziv hastalık için en önemli risk faktörüdür.

Nötrofil fonksiyonu ve sayısındaki defektler de kandidiyazis gelişimi için önemli risk faktörüdür. Nötrofil sayısı veya fonksiyonundaki eksiklikler primer immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık) veya sekonder immün defektlerin (sitotoksik kemoterapi) sonucu olabilir. Nötrofillerin kandida enfeksiyonlarındaki koruyucu rolü maya ve hifal elementlerin fagositozu, ayrıca immün sistemin diğer komponentlerini uyaran sitokinlerin salınımına yol açmasıdır (101).

Santral venöz kateterlerin varlığı kandidemi gelişimiyle ilişkilidir. Ayrıca, bazı *Candida* izolatları kendileri biyofilm oluşturarak immünolojik saldırı ve antifungal ilaçlardan korunurlar. Biyofilm oluşturma sıklıkla *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* gibi non-albicans *Candida* türleri ile oluşur. Kandideminin persistansı da biyofilm gelişimiyle ilgili olabilir (25,11).

Hidrokortizon veya deksametazon gibi kortikosteroidlerin kullanımı yüksek kandidiyazis riski ile beraberdir. İmmün sistem baskılanmasının yanısıra kortikosteroidler *Candida* virülans genlerinin düzenlemesinde değişikliklere neden olabilirler ve kortikosteroide bağlı gelişen hiperglisemi enfeksiyona yatkınlığı artırır (78,102).

Tablo 2.2. İnsanlar için patojen kandidalar

C. albicans	C. tropicalis
C. parapsoliasis	C. krusei
C. galabrata	C. kefyr
C. gulliermondii	C. lusitaniae
C. lipolytica	C. haemulonii
C. norvegensis	C. visvavvnathii

2.2.7 Klinik Tipler

Kandida türleri yüzeysel kandidiyazis gibi sadece cilt ve mukozayı tutabildiği gibi, hayatı tehdit edici invaziv, dissemine, konağın immünitesine bağlı olarak hematojen yolla yayılarak bütün organları invaze edip sistemik kandidiyazis gibi formlara da dönüşebilir (99).

Yüzeysel kandidiyaziste *Candida* deri veya mukozadaki bir çatlaktan yalancı hifleri ile doku içine girer, yalancı hifler ve bunlardan tomurcuklanma ile oluşan blastokonidiyumları ile dokuya yayılır. Derin veya sistemik kandidiyaziste çoğu kez önce gastrointestinal kanalda bir kolonizasyon vardır. Gastrointestinal mukozayı geçerek veya başka yolla kana ulaşan mantar, fagositik etkinliği yetersiz olan hastalarda kanda çoğalıp hemen hemen her organ veya sisteme yerleşebilir (49).

Mukokutanöz Kandidiyazis

Deri ve müköz membranların *Candida* enfeksiyonudur. Orofaringeal kandidiyazis, diaper dermatit, konjenital kandidiyazis ve invaziv fungal dermatit şeklinde değişik klinik tablolarda ortaya çıkabilir. Prematürite ve epitel bariyerin bozulması mukokütanöz hastalığın sistemik yayılımı için en önemli risk faktörüdür (99).

En sık görülen tipi oral kandidiyazistir. Akut pseudomembranöz oral kandidiyazis, akut atrofik kandidiyazis, kronik atrofik kandidiyazis, kronik hiperplastik kandidiyazis gibi tipleri vardır**.** Lezyonlar yanak, dişeti ve dilde beyaz yama tarzı plaklar şeklinde ve ağrısızdır. Yenidoğanda görülen infeksiyon kaynağı genellikle infekte anne vajinasıdır (49). Sağlıklı yenidoğanların % 2-5'inde görülür.

C. albicans en sık etkendir. Huzursuzluk, beslenmede isteksizlik gibi şikayetlere neden olabileceği gibi sıklıkla asemptomatiktir (61).

Diaper dermatit ikinci sıklıkta görülen kutanöz kandida enfeksiyondur. Sıklıkla term bebeklerde yaşamın 2-4. aylarında görülür. Lezyonlar parlak, sızıntılı, satellit püstüllerle birleşme eğiliminde olan eritematöz döküntülerle karakterizedir. Esas lezyona uzak bölgelerde uydu lezyonların görülmesi tipiktir. Kandidaya bağlı diaper dermatiti olan bebeklerin gastrointestinal sistemlerinde *Candida* kolonizasyonu olması daha muhtemeldir. Preterm bebeklerde de mukokutanöz kandidiyazis yaygındır.

Konjenital kandidiyazis, intrauterin ya da doğum sırasında alınan nadir bir hastalıktır. Vajinal kandidiyazis öyküsü, uterus ya da rahim ağzında yabancı cisim varlığı, membran rüptürü asendan enfeksiyon riskini arttırır (103).

*Candida*ya bağlı tırnak ve tırnak etrafının enfekte olmasına onikomikozis denilmektedir. Genellikle erken çocukluk döneminde başlayan, hücresel immün yetmezlikle ilişkili deri ve/veya mukozaların bir bölgesinde veya her yerinde antifungal tedaviye yanıtsız yüzeyel lezyonlar ile karakterize formuna kronik mukokutanöz kandidiyazis denilir (49).

Gastrointestinal Sistem Kandidiyazisi

Sağlıklı bireylerin gastrointestinal sistem florasında başlıca *C. albicans, C. glabrata* ve C. *tropicalis* gibi *Candida* türlerinin kolonize olarak bulunmasından dolayı gaita ile izole edilebilmektedir.

Çocuklarda ımmun sistem bozuklukları, kanser ya da cerrahi sonrasında; yemek borusu, mide, barsak ya da hepatobilier sistemde kolonizasyon artması ile ülser ve ya beyaz plaklar şeklinde görülmektedir. Batın operasyonu geçiren ya da peritoneal diyaliz olanlarda kandida peritoniti daha çok görülmektedir.(104)

Klinik bulgular karın distansiyonu, ateş, kusma, karın ağrısı gibi spesifik olmayan bulgulardır ve sepsise kadar ilerleyebilir. Barsak perforasyonu olursa yaygın kandida enfeksiyonuna neden olabilir. (104)

Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları genellikle dissemine kandidiyazisin hematojen yayılımı sonucu görülür. Bunun dışında ventriküler şant, lomber ponksiyon, travma, santral sinir sistemi cerrahisi gibi nedenlerden de kaynaklanabilir.

Genellikle beyin parankimi ve meninksler etkilenmekle birlikte en sık klinik menenjit olarak görülür. Menenjit olanların yaklaşık %50'sinde diğer organ tutulumları da olmaktadır. Parankim etkilendiği zaman mikroapseler şeklinde tutulum olur. Olguların %90'ında etken *C. albicans*, nadir olarak *C. tropicalis*'tir (104). Diğer nadir tutulumları ventrikülit, vaskülit, subaraknoid bölgede mantar kitleleri şeklindedir (105).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü ile tanı konulur. İnflamatuvar yanıt sınırlı veya gecikmiş ise normal BOS bulguları, gram boyama, hücre sayımı SSS tutulumunu dışlamaz. Ayrıca organizmanın inokülasyonu düşük olabilir. Kranyal bilgisayarlı tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleri tanıda yardımcıdır (106).

Oküler kandidiyazis

Major komplikasyon olup, etyoloji ve risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. En ciddi komplikasyonu kalıcı körlüğe neden olmasıdır. Oftalmik kandidiyazisli hastalarda endoftalmit ve koriyoretinit saptanmaktadır. Tedavisinde sistemik antifungaller kullanılmakta veya vitreus içine antifungal enjeksiyonu yapılmaktadır (107).

Solunum Sistemi Kandidiyazisi

Solunum sistemini mukozal membranın kolonizasyonu, derin dokuların invazyonu ve antijenlere allerjik cevap olmak üzere üç yolla etkileyebilir. *Candida* genellikle hastanede yatan çocuklarda üst solunum yolunda asemptomatik kolonizasyon yapar. Horlama şeklinde ses, düşük derece ateş, taşipne ve spesifik olmayan fizik muayene bulguları gösterebilir. *Candida*'ya bağlı pnömoni; en sık *C albicans'ın*; non albicans grubunda ise *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'in neden olduğu orafaringeal materyalin sadece akciğerlerde enfeksiyona neden olması ve hematojen yolla invaziv kandidiyazisin akciğer ve diğer organları tutması ile hızlı ilerleme gösterip büyük apse ve ampiyem oluşumu şeklinde iki farklı tipte görülür.

Karakteristik bir bulgusu olmayıp diğer pnömoni etkenlerinden ayırmak oldukça zordur. Ateş, taşipne, dispne ve göğüs ağrısı en sık semptomlar iken sekonder kandidiyazisli hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir (108).

Üriner Sistem Kandidiyazisi

Alt ve üst üriner sistem ile böbreğin *Candida* enfeksiyonunu içerir. Kandidüri, yalnız üriner sistem enfeksiyonu belirtisi olarak değil, kontaminasyon, kolonizasyon veya sistemik kandidiyazisin belirtisi olarak da görülebilmektedir. Kolonizasyon ile gerçek infeksiyon birbiri ile karışabilir. İdrar sondası bulunan hastalarda, gebelerde, yaşlılarda, diyabetes mellitusu olan hastalarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda, immünsupresif tedavi alanlarda, üriner sistem anomalisi ya da obstrüksiyonu olanlarda kolonizasyon daha çok görülebilmektedir. Hastada bahsedilen risk faktörleri bulunurken semptom olmaması, fizik muayene bulgularının normal olması ve lökositozun bulunmaması kolonizasyonu destekleyebilir. Semtomlar spesifik olmayıp idrar miktarında azalma, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, dizüri görülebilir. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile tedavi gerçekleştirilir (109). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan ciddi hastalığı olan çocuklarda kandidüri kandidemi için yol göstericidir (95). Üriner kandidiyazis saptanan hastaların %50'sinde *C.albicans* üremesi saptanmışken bunun %15'i *C. Glabrata* izlenmiştir (110).

Böbrek kandidiyazisi sıklıkla hematojen yayılım sonucu gelişirken, yaygın kandidiyazis bulunan hastaların en az %80'inde ortaya çıkmaktadır (111). Genellikle mikroabseler, kalisiyel torsiyon, obstrüksiyon, fungus topu veya perinefritik apse eşlik edebilir (110).

Ultrasonografi ile hem konjenital anomaliler hem de fungus topu görüntülenebilir (114). İdrar kültüründe candida üremesi ile beraber başka bir nedene bağlanmamış >38°C ateş, suprapubik hassasiyet, kostolombar açı hassasiyeti, idrar inkontinansı, dizüri gibi semptom ve bulguların olması ile tanısı konur.

Kardiyak Kandidiyazis

Genellikle hematojen yolla yayılım sonucunda kalp kapakçığı hastalığı, kardiyak cerrahi öyküsü, kanser, kemoterapi alanlar, protez kalp kapağı olanlar ve

damar içi madde bağımlılığı gibi risk faktörü olan hastalarda diffüz mikroapseler şeklinde endokardit yapmaktadır (58). Tüm endokardit vakalarının %2'si *Candida* türlerine bağlı olarak gelişir (113).

Osteomyelit ve Artrit

Genellikle hematojen yolla yayılım sonucunda kanser hastaları ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen, çocuklarda daha çok uzun kemiklerde tutulumun olduğu enfeksiyon görülür. Radyografisi spesifik değildir, biyopsi ile tanı konulmaktadır (58,113).

Candida artriti; hematojen yayılım, travma, cerrahi girişim, eklem içi steroid enjeksiyonu ve eroin kullanımının bir komplikasyonu olarak omuz, diz gibi büyük eklemlerde oluşabilir. Sinoviyal sıvıda etkenin üretilmesi tanıda önemlidir (113).

2.2.8.Sistemik Kandidiyazis

Yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral nutrisyon ve santral venöz katater kullanımı gibi sebepler invaziv kandidiyazis için risk faktörüdür. Açıklanamayan ateş yüksekliği veya antibiyotik kullanırken gelişen sepsis, septik şok tablosu, multipl noduler eritema kutanöz lezyon klinik ipuçlarıdır.

2.2.9. Kandidemi

Kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın bir veya birden fazla kan kültüründe Candida üremesi olup en sık karşılaşılan invaziv kandidiyazis şeklidir ve mutlaka tedavi edilmelidir. Klinik belirti ve bulgularının spesifik olmaması ve her zaman kan kültüründe üretilememesi nedeniyle tanı ve tedavide güçlükler yaşanmaktadır (114). En sık rastlanan belirtisi yüksek ateştir (> 38°C).

Önceden kontamine katater ile ilişkili ve geçici bir durum olarak değerlendirilirken günümüzde mortalite oranının % 46-75 arasında değiştiği görülmüştür. Amerika ve Avrupa’da yapılan risk belirleme çalışmalarında kanser, diyabet hastaları ve santral venöz katater kullananlarda riskin arttığı saptanmıştır (115).

Kandidemi türleri içerisinde ilk sırayı *C. albicans* alırken, Türkiye’de ve Avrupa’da *C. Albicans*’tan sonra. *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis,* Amerika’da *C. glabrata* izole edilen türlerdir (116)

2.2.10.Akut Dissemine Kandidiyazis

Birbirine komşu olmayan iki organda *Candida* enfeksiyonu varlığı dissemine enfeksiyonun hematojen yol ile geliştiğini gösterir. Nötropenik hastada üç gün süre ile uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateş yüksekliğinin düşmemesi ve iki farklı odakta *Candida* üremesi durumunda düşünülür (117).

Klinik bulgular tutulum yerine göre değişmekle beraber en çok tutulum akciğer, böbrek, karaciğer, dalak ve beyinde olur. Birçok vakada iki veya üç organ tutulumu vardır. Kandidemili hospitalize çocuklarda dissemine kandidiyazis için risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılmış bir çalışmada, kandidemili hastaların %17'sinde dissemine kandidiyazis geliştiği, tutulan organların sırayla akciğer (%58), karaciğer (%23), böbrek (%16), beyin (%12), dalak (%8), göz (%8) ve kalp (%8) olduğu bildirilmiştir. Dissemine kandidiyazis için risk faktörleri santral venöz kateterle birlikte uzamış kandidemi süresi (>3 gün) ve immünsüpresyon olarak bulunmuştur (98).

Kandidemi gelişiminde gastrointestinal sistem kolonizasyonu sorumlu ise karaciğer ve dalakta apse oluşumu, santral venöz katater kaynak ise endokardit, myokardit, perikardit ve renal tutulum görülmesi daha muhtemeldir (118).

2.2.11.Kronik Dissemine Kandidiyazis

Özellikle uzun süre nötropenide kalan hastalarda nötropeni düzeldikten sonra ateşin başlaması ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen ateşin en az iki hafta süre ile devam etmesi durumunda düşünülmelidir. Karaciğer ve dalak büyüyebilir, alkalen fosfataz genellikle çok yüksektir. Karakteristik bulgu, abdominal görüntülemede karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef benzeri (bull's eye) lezyonların görülmesidir (117).

2.2.12 Tanı

Laboratuar Tanısı

Sonuçların doğru ve güvenilir olması için enfeksiyon bölgesi ile ilişkili klinik materyal solunum yolu örnekleri (balgam, bronkoalveolar lavaj [BAL], vb.), steril vücut sıvıları (BOS, periton sıvısı, vb), doku biyopsisi, eksüda, irin, idrar, kan, göz (kornea kazıntısı, vb), saç, tırnak, deri kazıntısı gibi örnekler aseptik şekilde alınmalı, sızdırmayan kaplar içinde en geç 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (119).

Eğer bir gecikme olacaksa, normalde steril olan örnekler 37°C'de saklanmalı, normal flora ile kontamine olma olasılığı yüksek olan örnekler ise 4°C'de saklanmalıdır (120).

Candida enfeksiyonlarının standart laboratuvar tanısı; etkenin klinik örnekten direk mikroskobik incelemeyle saptanması, kültürden izolasyonu ve identifikasyonu ile yapılmaktadır (57).

Direk Mikroskopi

Direk mikroskopik inceleme ile tanı koymak hızlı ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Direk mikroskopik inceleme için; yaş preparat veya Gram, Giemsa, Wright, metilen mavisi, kalkoflor beyazı, periyodik asit-schiff (PAS) ve methenamin gümüş boyası gibi boyalar ile hazırlanan preparatlar kullanılabilir (119).

Yüzeyel lezyonlardan sürüntü veya kazıntı şeklinde alınan örnekler % 20'lik potasyum hidroksit veya kalkoflor ile 1 dk bekletildikten sonra değerlendirildiğinde 3-7 mm çaplı oval maya hücreleri veya psödohifalar görülebilmektedir. Ancak C. glabratanın hif ya da yalancı hif oluşturmadığı unutulmamalıdır (57). Ayrıca duyarlılık kişinin tecrübesi, örneğin kalitesine bağlı olarak da değişebilmektedir (119). PAS boyası ve methenamin özellikle histopatolojik preparat boyamasında özelliklidir. Gram boyama ile mayalar ve hifler pozitif olarak boyanırlar (56). Direk mikroskopi ile mikroorganizmanın tanımlanması geçici olarak sağlanır ve diğer metotlarla tiplendirme yapılır. Duyarlılığı, özgüllüğü ve hızlı tanımlamadaki yeri kalkoflor beyazı ve blankophor gibi parlatıcılar kullanılarak yapılan floresan inceleme ile geliştirilmiştir (121).

Kültür

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında etyolojik etkenin izole edilmesi için klinik örneklerin kültürünün yapılması ve bu kültürün iyi yorumlanması altın standarttır (121). Sıklıkla Sabouraud dekstroz agar ve kanlı agar kullanılmaktadır. Oda ısısında (22-26°C) ve 37°C'de inkübe edilerek, genellikle 24-72 saatte üretilir. Oda ısısında görünümleri nemli, krem veya beyaz renkli, mayamsı kokulu renkli koloniler oluştururlar (58,126). *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlanmaya imkan vermektedir (121).

Yapılan otopsi çalışmalarında dissemine kandidiyazis tanılı hastaların %50-60'ında kan kültüründe üreme saptandığı gösterilmiştir (122). Otomatik kan kültürü yöntemi ile duyarlılık biraz daha artmıştır ancak hepatosplenik kandidiyaziste pozitiflik oranı %5 olarak saptanmıştır. Mantarın en iyi şekilde üretilebilmesi için; alınan kan miktarının yaklaşık 20-30 ml, kan/sıvı besiyeri oranının 1:5'ten az olmaması önerilmektedir. Kan kültürlerinde lizis santrifügasyon yöntemi uygulanması duyarlılığı artırmaktadır (74).

Kromojenik primer izolasyon ortamı (CHROMagar Candida) kimyasal boya maddeleri aracılığıyla medikal önemi olan kandidaların tiplendirilmesinde kullanılır (*C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata*) (123).

Candidaların Tanımlanması**:**

Makroskopik ve mikroskopik olarak morfolojik karakterlerin incelenmesi ve biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi ile yapılır. Makroskobik olarak; besiyerinde oluşturdukları koloni görünümü ve rengi, mikroskobik olarak ise hif ve/veya yalancı hif oluşumu, germ tüp ve klamidospor oluşturma yeteneği, blastosporların yapısı veya yerleşim yeri gibi özellikleri, biyokimyasal olarak ise karbonhidrat fermantasyon ve asimilasyonu, üre hidrolizi testleri değerlendirilerek *Candida* tanısı konur (122,124,125).

Fenotipik Tür Tanımlanması

Karbonhidrat fermantasyonu ve asimilasyonunda en çok kullanılan yöntemler API 20C AUX, RapID Yeast Plus System, Uni-Yeast-Tek'tir. Bu kitlerin kullanımı oldukça kolay olmasına rağmen tanı için ek olarak, morfoloji bazlı testler ve bazı biyokimyasal testler gerekebilmektedir.

Ticari olarak piyasada bulunan lateks aglütinasyon testleri *C. albicans, C. krusei, C. dublinensis* ve *C. glabrata*'yı dakikalar içinde tanımlayabilmektedir. *C. glabrata* hücre içi trehaloz enzim yüksekliği sayesinde hızla tanınabilmektedir (94).

Serolojik Testler

Serolojik testler tanısal önem yanında hastalık seyri için de önem arzeder ancak teknik uzman gereksinimi, maliyetinin çok olması gibi sebeplerden ötürü rutinde kullanımı sınırlıdır.

Özgül antijenleri göstererek tanı koymak daha özgüldür ancak *Candida* ve *Aspergillus* gibi fırsatçı mantarlarda duyarlılığı düşüktür. İnvaziv kandidiyazisin tanı

göstergesi olan antijenler; ısıya duyarlı antijen, mannan ve enolazdır. Mannan Candida hücre duvarının polisakkarit yapıdaki komponenti olup Pastorex Candida testi ile saptanır. Mannanın kanda kısa süre kalması nedeni ile tekrarlayan örnekleme ile duyarlılık artırılabilir (123).

Sıklıkla antikor tarama testleri kullanılmakta olup aspergilloz, blastomikoz, kandidiyazis gibi hastalıkların tanısında yardımcı olmaktadır (60,126). Tüm hücre aglütinasyonu, lates aglütinasyon, indirek immünfloresans, radyoimmünassay ve enzim immünassay ile Candidaya karşı antikor taraması yapılmıştır. Ancak immünsüprese kişilerde yeterli antikor oluşumu olmadığı için bu yöntemin duyarlılığı düşüktür (127).

Sistemik *Candida* enfeksiyonlarının saptanmasında *Candida* antijen (Cand-Tec LA analiz) ve antikorlarını birlikte değerlendiren çalışmalar yapılmış ve kombine kullanıldıklarında duyarlılık ve özgüllüklerinin arttığı bulunmuştur (123).

D-arabinitol kandidaların enfeksiyon sırasında serum ve idrarda salgıladığı fungal bir metabolittir (123*). C. krusei* ve *C. glabrata* hariç birçok patojen *Candida* tarafından üretilmektedir ve kandidemi tanısında yardımcı olabilir. Yapılan prospektif çalışmalarda D-arabinitol düzeyinin maligniteli, nötropenili veya prematüre hastalarda kan kültürüne göre daha duyarlı olduğu, nötropenik olmayan hastalarda ise duyarlılığının daha az olduğu bildirilmiştir (128).

Maya ve küfler için, insanda bulunmayan ancak *Candida* hücre duvarında bulunan (1,3)-ß-D glukan tanıda kullanılabilmektedir. Amerika gıda ve ilaç idaresi (U.S.Food and Drug Administiration [FDA]) tarafından invaziv kandidiyazis tanısında kan kültürü ile beraber kullanılmaktadır. Bu testin avantajları erken antifungal tedaviye olanak sağlaması, invaziv enfeksiyonu dışlaması ve antifungal tedaviden etkilenmemesi iken dezavantajı ise bazı antibiyotik, glukan içeren gazlı bez, selüloz içeren hemodiyaliz kateteri varlığında yalancı pozitiflik vermesidir (129).

Moleküler Biyolojik Tanımlama

Klinik örneklerden mantarların direk saptanması ve identifikasyonu için örneklerin nükleik asitleri ortaya çıkarılmalı, çoğaltılacak bir hedef seçilmeli ve hedef bölgesini belirleyen bir yöntem seçilmelidir. Bunun için deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), FISH (Floresan in situ hibridizasyon)

metodu ve DNA probları kullanılmaktadır (56,130). Bu yöntemle kan kültürü pozitif olduğunda DNA FISH yapılarak floresan mikroskopi ile tanı konulabilmektedir (*C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei*).

DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu ile az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA'sı saptanabilmektedir ancak insan ve mantar DNA'sının yüksek oranda benzerlik göstermesi, fungal hücre duvarına rağmen etkili bir DNA salınımı olması ve örneklerin kontaminasyon riski olması nedeni ile bazı zorluklar mevcuttur. Mevcut bir tane ticari preparatı olup bu preparat ile en sık görülen beş *Candida* türü ve *Aspergillus fumigatus* saptanabilmektedir. Kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastalarda PCR çalışıldığında sensitivite ve spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiştir (130).

Antifungal Duyarlılık Testleri

Fungal enfeksiyonların sıklığının ve ciddiyetinin artması, bazı dirençli *Candida* türlerinin karşımıza daha fazla çıkması, sağaltımı sağlayabilecek yeni ilaçların kazanılması ve antifungal direncin belirlenmesi için hastalar açısından önemli bir konuma gelmiştir (129).

Fungusların antifungal ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla kullanılan yöntemler; standart yöntem olarak CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) tarafından maya (CLSI, M27-A2) ve küfler (CLSI, M38-A) için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi, CLSI tarafından *Candida* için geliştirilen disk difüzyon yöntemi ile EUCAST (European Confederation of Anfifungal Susceptibility Testing) tarafından CLSI yöntemi modifiye edilerek mayalar için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemidir (131).

CLSI M27 standart makrodilüsyon yöntemine alternatif mikrodilüsyon ve agar difüzyon testleri (E test [AB Biodisk]) ve kolorimetrik bir test olan Sensititre YeastOne (TREK Diagnostic System) geliştirilmiştir. E test kitleri amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, flusitozin, kaspofungin, itrakonazol için mevcuttur. Kontaminasyondan etkilenmemesi, yüksek maliyetli cihazlar gerektirmemesi ve kullanıcının sonuçları görerek değerlendirmesi nedeniyle hata payının oldukça düşük olması gibi birçok avantaja sahiptir. Ayrıca *Candida* türlerinin amfoterisin B direncinin saptanmasında referans mikrodilüsyon yöntemine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (132).

2.2.13 Antifungal Ajanlar ve Tedavi

İnvaziv kandidiyazis tedavisinde sistemik antifungal tedaviler kullanılmaktadır ve bunlar başlıca dört kategoride toplanmaktadır:

1-Polien grubu: Amfoterisin B (Amp-B) ve lipit formülasyonları (Polyen Amp-B deoksikolat, Lipozomal Amp-B, Amp-B lipid kompleks, Amp-B kolloidal dispersiyon),

2- Triazoller: Flukonazol, itrakonazol, vorikanazol, posakonazol,

3- Ekinokandinler: Mikofungin, anidulofungin, kaspofungin,

4- Nükleozid Analogları: Flusitozin

Polienler

Polienler sistemik kullanılan antifungaller içerinde yer alırlar.

Amfoterisin B

Sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılan etkili bir antifungaldir ve önemini halen korumaktadır (133).

Amfoterisin B lipofilik bir moleküldür. Fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak porların oluşumunu sağlar. Böylece hücre duvarının osmotik bütünlüğü bozularak hücre içi moleküller hücre dışına çıkar ve fungal hücrenin ölümüyle sonuçlanır. İkinci bir mekanizma olarak hücre membranının oksidatif hasarının hücre ölümüne neden olabileceği düşünülmektedir (134). Hızlı fungusidal etkinliği bulunmaktadır. Amfoterisin B deoksikolat (AmpB-d) geleneksel AmpB olarak bilinir, ayrıca lipid formülasyonları da bulunmaktadır.

Amp B deoksikolat oral absorbsiyonu iyi olmadığı için intravenöz yoldan 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanılırken *C. glabrata* ve *C. krusei* enfeksiyonlarında daha yüksek doz olan 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi nefrotoksisite olup hastaların %50'sinde elektrolit bozukluğu ile beraber tübüler asidoz gözlenmektedir (135). Lipit formulasyonlu AmP B 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Lipit formülasyonlarda daha az yan etki görülürken, henüz bu konu ile ilgili yeterli klinik çalışmalar yapılmamıştır. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında lipit formülasyonlu Amp B'nin santral sinir sistemine daha iyi geçtiği gösterilmiştir (136).

Azoller

Azoller sık kullanılan antifungal ajanlardır. İmidazoller (ketokonazol, mikonazol), triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve yeni geniş spektrumlu triazol isavukonazol) olarak iki grupta incelenir (137).

Azoller *C. glabrata* ve *C. krusei*'ye karşı diğer kandida türleri kadar etkili değildir. Sitokrom p-450 enzim sistemini inhibe eder ve bu etkisi hücre membranından daha çok mantar hücresi üzerinde olduğu için daha güvenilirdir. Direnç gelişimi ihtimaline karşı azol grubunu seçerken veya tedaviye eklerken dikkatli olunmalıdır. Flukonazol tedavisinin amfoterisin B tedavisi ile karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcut olup orofarengial, özofagial, vajinal ve üriner sistem kandidiyazisinde standart tedavi olarak kullanılabileceği saptanmıştır (138,139).

Flukonazol

1. kuşak triazol türevi olan flukonazol, sistemik kandidiyazis enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmakta olup oral formunun biyoyararlanımının yüksek olması nedeni tercih edilmektedir. Renal yolla atılır ve renal yetmezlikte doz ayarlaması yapılmalıdır (140). Flukonazol *C. krusei* (intrensek direnç) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında birçok kandida türüne karşı etkilidir. Yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, anaflaksi, QT uzaması, döküntü, uzun süreli kullanımda reversibl alopesi vardır (141). Yükleme dozu 800 mg (12 mg/kg), idame dozu 400 mg (6 mg/kg), *C.glabrata* şüphesi durumunda 12 mg/kg dozunda verilmelidir.

İtrakonazol

İnvaziv kandidiyazis tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma olmamakla birlikte, flukonazole dirençli mukozal kandidiyazis tedavisinde tercih edilmektedir. Oral formülünün biyoyararlanımı aç karnına fazla iken, kapsül formunun mide koruyucu ilaçlar ile emilimi azalır yemekler ile yararlanımı artmaktadır (142,143). Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Bulantı, kusma, transaminaz yüksekliği gibi yan etkileri vardır. Hematolojik maligniteli, karaciğer nakli yapılmış, HİV enfeksiyonlu hastalarda etkili bir proflaktik ajan olduğu gösterilmiştir (144).

Vorikonazol

Vorikonazolün hem oral hem de parenteral formu bulunmakta ve üriner kandidiyazis dışında diğer kandidiyazislerde etkindir. Flukonazol ve itrakonazole göre daha geniş spektrumludur. BOS dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Gastrik asiditeden etkilenmediği için oral emilimi iyidir (145,146). Çocuklar yetişkinlere göre daha fazla eliminasyon kapasitesine sahiptir. Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir (147). İntravenöz formu çocuklarda 12 yaş altında 9 mg/kg 2 doz şeklinde yükleme, 8 mg/kg 2 doz idame; 12 yaş üzerinde 6 mg/kg 2 doz yükleme, 4mg/kg 2 doz idame şeklinde verilmektedir. Oral doz ise 9 mg/kg 2 doz maksimum doz 350 mg'dır (148,119).

Posakonazol

Primer kandidiyazis tedavisinde yer almamakla beraber flukonazole dirençli suşlar dahil kandida türlerine, AmpB dirençli suşlar dahil *Aspergillus* türlerine karşı etkilidir. Yalnızca oral formu bulunmaktadır. Genellikle gastrointestinal yan etkiler oluşturur, nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı bildirilmiştir. 300 mg/doz 3 doz şeklinde verilmektedir.

Diğer İkinci Jenerasyon Triazoller

İsavukonazol, ravukonazol ve albakonazol gibi ikinci jenerasyon triazol bileşiklerinin invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat yeni triazol bileşiklerinin çocuklarda kullanımı hakkında öneriler bulunmamaktadır (150).

Ekinokandinler

Ekinokandinler mantar hücre duvarında yer alan 1,3-ß-glukan adlı proteinin sentezinde görevli olan enzimin inhibisyonuyla duvar bütünlüğünü ve hücre morfolojisini bozarak, hücrenin ölümüne neden olurlar. Azollere dirençli olanlar dahil *Candida* türlerinin çoğuna fungusidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungostatik etki gösterirler (151). Şu ana kadar türe bağlı direnç saptanmamış olsa da C. *glabrata, C. parapsilosis ve C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir.

Kaspofungin

FDA onayı alan (2001 yılında) ilk ekinokandin türü antifungaldir. Kimyasal olarak doku ve kanda spontan yıkılım veya karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon sonucu parçalanarak idrar ve feçesle atılır. Yan etkileri minimaldir, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş yapabilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir (151). 70 mg/m^2 yükleme dozu ardından 50 mg/m^2 idame olacak şekilde intravenöz yolla kullanılır.

Mikafungin

Erişkin immünsüprese hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlarda ve kök hücre nakli yapılan olguların proflaksisinde etkili bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada invaziv kandidiyazisli hastalarda mikafungin ve lipozomal AmpB karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği benzer bulunmuştur (%72.9 - %76). Ayrıca AmpB ile gelişen ve tedaviye ara verilmesi gereken yan etkiler mikafungin ile görülmemiştir (152). 40 kilo altındaki çocuklarda 2 mg/kg/gün dozunda başlanıp 4 mg/kg/gün dozuna kadar çıkarılabileceği belirtilmiştir.

Anidulafungin 1,5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır.

Nükleozid Analogları

Flusitozin

Flukonazol dirençli *C. glabrata*'nın sebep olduğu semptomatik üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Oral absorbsiyonu % 90'a ulaşmaktadır ve dokulara dağılımı oldukça iyidir. İshal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, döküntü gibi hafif yan etkileri olduğu gibi hepatotoksisite, enterokolit, kemik iliği süpresyonu gibi ciddi yan etkileri de bulunmaktadır (153).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasında izlenen tüm hastaların medikal ve mikrobiyolojik kayıtları retrospektif olarak değerlendirilerek yapıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, dokuz yataklı, 3.basamak çocuk yoğun bakım ünitesi olup, Eskişehir ve çevre illere ağırlıklı olarak dahili yoğun bakım hizmeti veren bir birimdir. Çalışmanın yapıldığı 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasında 873 hasta yatırılarak izlenmiştir. Çalışma yılları içerisinde steril vücut sıvılarının kültürlerinde üreme olan hastaların belirlenmesi sonrası, hasta bilgileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Hasta kayıtları içerisinden bu çalışmada değerlendirilimek üzere dört grup belirlendi ve bu dört grup dışında kalan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu gruplar sırası ile steril vücut sıvısı örneklerinde non-albicans *Candida* üremesi olan hastalar, steril vücut sıvısı örneklerinde *Candida albicans* üremesi olan hastalar, steril vücut sıvısı örneklerinde bakteri üremesi olan hastalar ve 72 saatten uzun süre çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve kültürlerine herhangi bir mikroorganizma üremesi olmayan hastalar şeklindeydi.

İnvaziv kandida enfeksiyonu normalde steril olan vücut bölgelerinde (kan, BOS, trakeal aspirat, periton sıvısı) *Candida spp*. üremesi olarak tanımlandı. Mortalite riski daha sonraki enfeksiyon ataklarında değişebileceğinden birden fazla kandida enfeksiyonu olan hastalarda ilk enfeksiyon atağı çalışmaya alındı. Aynı hastada farklı zamanda farklı *Candida* türü üremesi varsa ayrı olarak çalışmaya dahil edildi. Kolonizasyon, fungal mikroorganizmanın bir vücut bölgesinde (göbek, kulak, gayta, boğaz, cilt, vs.) herhangi bir klinik tablo oluşturmadan üremesi olarak tanımlandı ve çalışma gruplarına dahil edilmedi. İnvaziv bakteri enfeksiyonu normalde steril olan vücut bölgelerinde (kan, BOS, trakeal aspirat, periton sıvısı) *bakteri* üremesi olarak tanımlandı. Bakteri üremesi olan gruba idrar dışı streil vücut örneklerinde bakteriyel etken üreyen ve mantar üremesi olmayan hastalar dahil edildi. Üreme olmayan hasta grubu ise yoğun Bakım ünitesinde 96 saatten uzun süre kalan ve üreme saptanmayan hastalar şeklindeydi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, yoğun bakım yatış nedeni) kaydedildi. Hastaların

hastane enfeksiyonu açısından risk faktörleri (altta yatan hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, önceki enfeksiyon varlığı, santral venöz katater, nazogastrik sonda, üriner kateter varlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon ve süresi, cerrahi girişim öyküsü, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda kalış süresi) ve laboratuvar parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı, PT, PTT, INR, fibrinojen, prokalsitonin, CRP, D-dimer, BUN, kreatin, total protein, albumin, ALT, AST, laktat) kaydedildi. İnvaziv fungal enfeksiyon olan hastalarda fungal enfeksiyon etkeni, üreme yeri ve fungal enfeksiyon türü (sepsis, pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, endokardit ve diğer), antifungal tedavi, hastanede yatış süresi ve hastanın prognozu hasta dosyalarından kaydedildi. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, total parenteral nutrisyon, cerrahi girişim uygulanması ve tedavi öncesi antifungal ilaç kullanımı invaziv kandida enfeksiyonu gelişmeden önceki dört haftalık süreç içerisinde klinik öykü ile değerlendirildi. Benzer klinik ve mikrobiyolojik özellikler ve prognoz bilgileri bakteriyel enfeksiyon olgularında ve steril kültür örneklerinde üreme saptanmayan olgularda da kaydedildi.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 4 Ocak 2016 tarih ve 80558721/G-107 sayılı karar ile onay alındı.

İstatiksel analiz için SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişiklikler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Gruplar karşılaştırılırken kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmaları One-Way Anova testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2010- Haziran 2015 yılları arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde steril vücut sıvılarının kültürlerinde 208 etken üremesi saptanmış olup, bunların 55'inde mantar, 153'ünde bakteri üremesi saptandı.

Elliyedi hastada 72 saatten uzun süre yoğun bakımda yatış öyküsü vardı ve steril örneklerde üreme saptanmadı. Mantar üremesi olan 55 örneğin 26'sı (%47.2) *C. albicans*, 29'u (%52.8) *non albicans Candida* idi. *Candida albicans* üremesi olanlarda ortalama yaş 8.22 ± 5.46 (0.75-18) yıl, *non albicans*

Candida üremesi olanlarda ortalama yaş 7.08 ± 4.92 (0.83-17) yıl, bakteri üremesi olanlarda ortalama yaş 6.09 ± 5.06 (0.1-18) yıl, üreme saptanmayan hastalarda ortalama yaş 6.72 ±4. 91 (0.5-18) yıl idi (Tablo 4.1). Çalışma grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.21).

Tablo 4.1. *Non albicans Candida, Candida albicans* veya bakteri üremesi olan hastalar ile üreme saptanmayan hastaların yaş dağılımı

	Sayı (n)	Ortalama ± SD	Min	Max.	p
Bakteri üremesi olan	153	6.09 ± 5.06	0.10	18.00	
Üreme olmayan	57	6.72 ± 4.91	0.50	18.00	
Candida üremesi olan	26	8.22 ± 5.46	0.75	18.00	
Non albicans Candida üremesi olan	29	7.08 ± 4.92	0.83	18.00	
Total	265	6.54 ± 5.07	0.10	18.00	0.21

Çalışma grubunda 29 hastada *non-Albicans Candida* üremesi saptandı. *Non albicans Candida* üremesi olan hastalarda risk faktörleri değerlendirildiğinde, önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%93.1), mekanik ventilasyon (%89.7), stres ülseri profilaksisi (%89.7), kan ürünü kullanımı (%89.7), inotrop tedavi kullanımı (%82.4), santral venöz katater varlığı (%79.3), daha önce antifungal kullanımı (%72.6), cerrahi girişim öyküsü (%72.4), idrar sondası varlığı (%72.4), nazogastrik sonda varlığı (%69.3), IVIG kullanımı (%51.7) idi. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. *Non albicans Candida* üremesi olan hastalarda saptanan potansiyel risk faktörleri

Potansiyel risk faktörleri	n (%)
Daha önce antibiyotik kullanımı	27 (93.1)
Total parenteral nutrisyon	27 (93.1)
Mekanik ventilasyon	29 (100)
İnvaziv	26 (89.7)
Non invaziv	3 (10.3)
Stres ülser tedavisi	26 (89.7)
Kan ürünü kullanımı	26 (89.7)
İnotrop tedavi kullanımı	24 (82.4)
Santral venöz katater varlığı	23 (79.3)
Cerrahi girişim öyküsü	21 (72.4)
Daha önce antifungal tedavi kullanımı	21 (72.4)
İdrar sondası varlığı	21(72.4)
Nazogastrik sonda kullanımı	20 (69.0)
IVIG kullanımı	15 (51.7)
İmmün süpresif tedavi kullanımı	12 (41.1)
Cerrahi işlem varlığı	47 (18.1)

IVIG:Intravenöz Immunglobulin

Non albicans Candida enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken *C. parapsilosis* olup 16 (%55.1) örnekte görüldü. Sırası ile *C. glabrata 9* (%31), *C. kefyr* 2 (%6.9), *C. krusei ve C. tropicalis 1 (%3.5)* örnekte saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmada izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı

Candida türü	Sayı (%)
C. albicans	26 (47.3)
Non albicans Candida spp.	29 (52.7)
C. parapisilosis	16 (55.1)
C. glabrata	9 (31)
C. kefyr	2 (6.9)
C. tropicalis	1 (3.5)
C. krusei	1 (3.5)

C. albicans en sık (%32.8) steril solunum sekresyonu örneklerinde ürerken, ikinci sıklıkta (%14.5) kanda üretilmiştir. *Non albicans* Candida üremesi olanların 16'sı (%29) kanda, 10'u (%18.2) steril solunum sekresyonlarında, üçü (%5.5) BOS'tan izole edildi (Tablo4.4)

Tablo 4.4. *Candida* üremesi saptanan örneklerin dağılımı.

İzolasyon yapılan bölge	**n (%)**	
	C. albicans	Non albicans Candida
Kan	8 (14.5)	16 (29.0)
Steril solunum sekresyonu	18 (32.8)	10 (18.2)
BOS		3 (5.5)

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Non albicans Candida üremesi olan hastalar ile *C. albicans* üremesi olan hastalar karşılaştırıldığında PRISM skorunun *non albicans Candida* üremesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Daha önce antifungal tedavi kullanımı, mekanik ventilatör, idrar sondası varlığı, kan ürünü alması, TPN kullanımı, major cerrahi işlem uygulanmasının, *non albicans Candida* üremesi olanlarda *C. albicans* üremesi olanlara kıyasla daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo4.5).

Tablo 4.5. *Non albicans Candida* ile *Candida albicans* üremesi olan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması.

		C. albicans	Non albicans Candida	p
PRISM		6,.8 ± 4.48	9.17 ± 5.1	**0.021**
Antifungal kullanımı	var	%46.2	%72,4	**0.047**
	yok	%53.8	%27,6	**0.047**
Mekanik ventilasyon	invaziv	%69.2	%89.7	**0.04**
	Non invaziv	%11.5	%10.3	**0.04**
İdrar sondası	var	%42.3	%72.4	**0.02**
	yok	%57.7	%27.6	**0.02**
Kan ürünü kullanımı		%61,5	%89.7	**0.01**
TPN		%65.4	%93.1	**0.01**
Major cerrahi işlem		%20	%51.7	**0.01**

PRISM: Pediatric Risk of Mortality TPN: Total parenteral nutrisyon

Tablo 4.6. *Non albicans Candida, C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması

		Non albicans Candida	***Candida albicans***	**Bakteri üremesi**	**Üreme olmayan**	**p**
Antibiyotik kullanımı		% 93.1	% 84.6	% 90.3	% 61.4	**0.001**
Antifungal kullanımı		% 72.4	%46.2	% 55.6	% 8.8	**0.001**
İmmünsüpresif tedavi		%41.4	%19.2	% 25.3	%1.8	**0.001**
IVIG tedavisi		%51.7	% 42.3	% 40.3	%12.3	**0.001**
Mekanik ventilasyon	İnvaziv	%89.7	%69.2	%79.9	%28.1	**0,001**
	Non invaziv	%10.3	%11.5	%8.4	%29.8	**0,001**
Katater varlığı		%79.3	% 65.4	%59.1	%19.3	**0.001**
Nazogastrik sonda		%69.0	% 53.8	% 55.8	%26.3	**0.001**
Foley sonda varlığı		%72.4	%42.3	%46.8	%15.8	**0.001**
Kan ürünü kullanımı		% 89.7	%61.5	%74.7	%21.1	**0.001**
İnotrop kullanımı		%82.8	% 69.2	%71.4	%24.6	**0.001**
Stress ülser tedavisi		%89.7	%69.2	% 78.4	%31.6	**0.001**
TPN		%93.1	%65.4	%82.4	%31.6	**0.001**
Prognoz	yaşıyor	%48.3	%50.0	%40.9	%89.5	**0,001**
	exitus	%51.7	%50.0	%59.1	%10.5	**0,001**
Cerrahi işlem		%72.4	%52.0	%44.4	%14.3	**0.001**
Major cerrahi işlem		%51.7	%20.0	%25.0	%3.6	**0.001**
Yoğun bakımda cerrahi işle		%41.4	%52.0	%46.7	%12.5	**0.001**
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)		55.62	54.73	45.74	7.89	**0.001**
Hastanede yatış süresi		64.76	64.54	9.53	9.53	**0.001**

TPN: Total parenteral nutrisyon IVIG: İntravenöz immünglobulin

Non albicans Candida izole edilen grup ile bakteri üremesi, üreme olmayan ve *C. albicans* üremesi olan grupların karşılaştırmaları sonucunda daha önce

antibiyotik kullanımı, antifungal tedavi alımı, immün süpresif tedavi kullanımı, IVIG tedavisi, mekanik ventilasyon, santral venöz katater , nazogastrik sonda , idrar sondası varlığı, kan ürünü kullanımı, TPN kullanımı, major cerrahi işlem uygulanması, yoğun bakımda kalış süresi ve yatış süresinin istatistiki olarak daha fazla olduğu ve anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.6)

Laboratuvar ve skorlama parametrelerinde ise PRISM değerinin diğer gruplara kıyasla non albicans Candida üreyen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek. olduğu saptanmıştır, (p<0.05). Gruplar arasında ateş, kalp tepe atımı, solunum sayısı, diyastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. *Non albicans Candida C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda laboratuvar verilerinin ve skorlamaların karşılaştırılması

		Non albicans Candida	***Candida albicans***	**Bakteri üremesi olan**	**Üreme olmayan**	**p**
PRISM		9.2±5.1	6.08±4.5	8.8±5.5	7.2±4.7	**0.02**
Ateş (°C)		36.9±0.75	37.1±0.9	37.1±0.9	36.8±0.8	0.094
Kalp tepe atımı /dk		128.8±24.6	130.4±24.5	132.7±25.5	125±26.7	0.31
Solunum sayısı /dk		43.6±21	41.4±22.5	39.8±17.5	36.6±19.6	0.42
Sistolik kan basıncı mmHg		101.5±16.9	100.6±21	96.9±14.7	104.4±15.7	**0.035**
Diastolik kan basıncı mmHg		63.7±13.5	62.1±12.8	61.3±13.1	64.1±13.7	0.58
KDZ	3 sn altı	%58.6	%61.5	%62	%82.4	**<0,05**
	3 sn üzeri	%41.4	%38.5	%38	%17.6	**<0,05**

PRISM: Pediatric Risk of Mortality KDZ: Kapiller dolum zamanı

Hematolojik laboratuvar parametrelerinde ise mutlak nötrofil sayısı (ANS), mutlak lenfosit sayısı (ALS) değerlerinin diğer gruplara kıyasla *non albicans Candida* üreyen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, trombosit değerinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Gruplar

arasında beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, PT, PTT, fibrinojen, INR değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. *Non albicans Candida C. albicans,* bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda hematolojik laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Non albicans Candida	***Candida albicans***	**Bakteri üremesi olan**	**Üreme olmayan**	**p**
Hemoglobin (g/dL)	10.5±2.7	10.9±2.5	10.4±2.2	11.6±1.8	**0.004**
Beyaz küre (/mm^3)	14453±9078	13113±5841	16184±23183	12341±15808	0.59
ANS (/mm^3)	12605±20732	9394±4940	10293±11687	5456±4537	**0.02**
ALS (/mm^3)	9487±31216	2372±2116	3230±4793	3544±2653	**0.04**
Trombosit (/mm^3)	179327±141760	267076±202692	247156±191632	363543±477039	**0.01**
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	53.4±35	41.9±37	75±34.8	22.9±20.5	0.67

ANS: Mutlak nötrofil sayısı ALS: Mutlak lenfosit sayısı PT: Protrombin zamanı APTT: Aktive parsiyle protrombin zamanı INR: Internasyonel Normalized Ratio

Biyokimyasal laboratuvar parametrelerinde ise BUN değerlerinin diğer gruplara kıyasla *non albicans Candida* üreyen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek , kreatin, albümin değerinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar arasında AST, ALT ve total protein değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. *Non albicans Candida C. albicans*, bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Non albicans Candida	***Candida albicans***	**Bakteri üremesi olan**	**Üreme olmayan**	**p**
BUN (mg/dL)	35.3±40.7	23±24.5	21.3±23	15.9±21.2	**0.01**
Kreatin (mg/dL)	0.75±1.25	1.9±4.64	0.66±1.75	0.36±0.18	**0.01**
AST (U/L)	130.6±166	82.3±90.5	143±335	40±29.4	0.08
ALT (U/L)	94.2±160	76.8±140	86.9±184	38.7±53.3	0.24
Protein (g/dL)	5.5±1.02	5.72±1.08	8.1±30	6.33±0.74	0.9
Albumin (g/dL)	3.04±0.65	3.35±0.8	3.27±0.8	3.92±0.5	**0.01**
Laktat (mmol/L)	3.39±3.25	3.38±3.8	4.14±4.4	1.82±1.6	**0.005**

BUN: Kan üre azotu AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz

C.albicans ve *non albicans Candida* suşlarına bağlı invaziv kandidiyazis gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.10'da verilmiştir.

Non albicans Candida ve C. *albicans* üreyen hastalar arasında PRISM skoru, TPN kullanımı, foley sonda kullanımı, kan ürünü alımı, mekanik ventilasyon uygulanması, cerrahi işlem uygulanması açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Non *albicans Candida* türleri üreyen hastalarda ortalama PRISM skoru 9.2±5,1, *C. albicans* üreyen hastalarda ise 6.08±4.5 saptandı. Non albicans Candida üreyen hastalarda ortalama PRISM skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). *Non albicans Candida* üreyen hastalarda mekanik ventilasyon uygulanması (%89.7), kan ürünü kullanımı (% 89.7), TPN kullanımı (%93.1), cerrahi işlem uygulanması (%72.4), major cerrahi işlem uygulanması (%51.7) *C. albicans* üreyen

hastalar ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu Non *albicans Candida* üremesi olan hastalarda önceden antifungal tedavi kullanımı *C.albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. ***Non albicans Candida ve Candida albicans*** **üreyen hastaların istatistiki anlamlı çıkan klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri.**

		Non albicans Candida	***Candida albicans***	**p**
Mekanik ventilasyon	İnvaziv	%89.7	%69.2	**0,004**
	Non invaziv	%10.3	%11.5	**0,004**
Foley sonda		%72.4	%42.3	**0.02**
Kan ürünü alımı		% 89.7	%61.5	**0.01**
TPN		%93.1	%65.4	**0.01**
Cerrahi işlem yapılması		%72.4	%52.0	**0.001**
Major cerrahi işlem yapılması		%51.7	%20.0	**0.001**
Antifungal kullanımı		% 72.4	%46.2	**0.047**
PRISM		9.2±5.1	6.08±4.5	**0.02**

TPN: Total Parenteral Nutrisyon PRISM: Pediatric Risk Of Mortalty

Hematolojik laboratuvar parametrelerinde ise *non albicans Candida* grubu ile *Candida albicans* grubu arasında hemoglobin, beyaz küre, mutlak nötrofil sayısı (ANS), mutlak lenfosit sayısı (ALS), sedimantasyon hızı, CRP, PT, PTT, fibrinojen, INR değerleri kıyaslanmış olup anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. ***Non albicans Candida ve C. Albicans*** **üremesi olan hastalarda hematolojik laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	Non albicans Candida	***C. Albicans***	***p***
Hemoglobin g/dl	10,5±2,7	10,9±2,5	0,61
Beyaz küre 103/ul	14453±9078	13113±5841	0,52
ANS 103/ul	12605±20732	9394±4940	0,45
ALS 103/ul	9487±31216	2372±2116	0,26
Platelet 103/ul	179327±141760	267076±202692	0,66
Sedim mm/h	53,4±35	41,9±37	0,27
CRP mg/dl	9,9±6,9	6,4±10,4	0,14
Prokalsitonin ng/ml	11,5±26	23,8±34,7	0,354
PT sec	14,1±14,1	15,3±15,2	0,363
PTT sec	34,7±10,9	50,5±74,3	0,27
Fibrinojen mg/dl	364,1±172,2	307±174,4	0,28
INR	1,3±0,3	1,3±0,4	0,99
D-dimer mg/l	319±940	6,3±6,64	0,207

ANS: Mutlak nötrofil sayısı ALS: Mutlak lenfosit sayısı PT: Protrombin zamanı APTT: Aktive parsiyle protrombin zamanı INR: Internasyonel Normalized Ratio

Biyokimyasal laboratuvar parametrelerinde ise BUN kreatin, albümin, AST, ALT laktat ve total protein değerleri *non albicans Candida* ve *Candida albicans* üremesi olanlar arasında karşılaştırıldığında istatistiki açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. *Non albicans Candida ve C. Albicans* üremesi olan hastalarda Biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Non albicans Candida	***C. Albicans***	***p***
Prokalsitonin ng/ml	11.5±26	23.8±34.7	0.354
BUN mg/dl	35.3±40.7	23±24.5	0.18
Kreatin mg/dl	0.75±1.25	1.9±4.64	0.19
AST U/l	130.6±166	82.3±90.5	0.19
ALT U/l	94.2±160	76.8±140	0.67
Protein g/dl	5.5±1.02	5.72±1.08	0.41
Albumin g/dl	3.04±0.65	3.35±0.8	0.13
Laktat mmol/l	3.39±3.25	3.38±3.8	0.9

BUN: Kan üre azotu AST: Aspartat aminotransferaz ALT: alanin aminotransferaz

Non-albicans candida üremesi olan hastalarla *candida albicans* üremesi olan hastaların ateş (°C), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, idrar çıkarımı, antibiyotik kullanımı, immunsupresif tedavi, IVIG tedavisi, katater, nazogastrik sonda varlığı, inotrop ya da stress ülser tedavisi alımı, yoğun bakımda cerrahi işlem yapılması, yoğun bakımda yatış süresi ve prognoz parametreleri kıyaslanmıştır. Her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. ***Non albicans Candida ve C. albicans,*** **üremesi olan hastalarda vital bulguların ve skorlamaların karşılaştırılması**

		Non albicans Candida üreyen	***Candida albicans üreyen***	***p***
Sayı(%)		29 (10,9)	26 (%9,9)	
Yaş (yıl) ± standart sapma		7.1±4.9	8.2±5.5	0.21
Ateş (°C)		36,9±0,75	37,1±0,9	0,094
Kalp tepe atımı (/dk)		128,8±24,6	130.4±24,5	0,76
Solunum sayısı (/dk)		43,6±21	41,4±22,5	0,7
Sistolik kan basıncı (mmg		101,5±16.9	100,6±21	0,86
Diastolik kan basıncı mm-hg		63,7±13,5	62,1±12,8	0,69
İdrar çıkarımı		2,76±2,2	1,15±0,47	0,2
Antibiyotik kullanımı		% 93,1	% 84,6	0,31
İmmünsupresif tedavi		%41,4	%19,2	0,07
IVIG tedavisi		%51,7	% 42,3	0,048
Katater varlığı		%79,3	% 65,4	0,24
Nazogastrik sonda		%69,0	% 53,8	0,24
İnotrop		%82,8	% 69,2	0,23
Stress ülser tedavisi		%89,7	%69,2	0,06
Prognoz	yaşıyor	%48,3	%50,0	0,89
	exıtus	%51,7	%50,0	0,89
Yoğun bakımda cerrahi işlem yapılması		%41,4	%52,0	0,43
Yoğun bakımda kalış süresi		55,62	54,73	0,97
Hastanede yatış süresi		64,76	64,54	0,99

IVIG: Intravenöz Immunglobulin

Mortalite oranının bakteri üremesi olan grupta %72, üreme olmayan grupta %1,8, *Candida albicans* üremesi olan grupta %10,4, *non albicans Candida* üremesi olan grupta %12 olduğu saptandı (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. *C. albicans, non albicans Candida,* bakteri üreyen ve üreme olmayan hastalarda mortalite oranları.

			Bakteri üremesi olan	**Üreme olmayan**	**Candida albicans üremesi olan**	**Non-albicans Candida üremesi olan**
Prognoz	Yaşıyor	Sayı (n)	63 (%40.9)	51 (%89.5)	13 (%50.0)	14 (%48,3)
	Eksitus	Sayı (n)	91 (%72.8)	6 (%4.8)	13 (%10.4)	15 (%12,0)
Total		Sayı (n)	154 (%57,9)	57 (%21.4)	26 (%9.8)	29 (%10.9)

İnvaziv enfeksiyon saptanan 55 hastadan 28'i exitus oldu. Mortalite oranı %50,9 olarak hesaplandı. Tablo 4.15'te tüm gruplar arasında mortalite için bağımsız risk faktörleri gösterilmiştir. Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invaziv *Candida* enfeksiyonlu hastalarda mekanik ventilatör, santral venöz katater, TPN, resüsitasyon, kan ürünü kullanımı, daha önce antibiyotik ve antifungal tedavi alımı, immünsüpresif tedavi, inotrop tedavi kullanımı, yoğun bakımda cerrahi müdahale yapılması mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı artıran parametrelerdi ($p<0,01$).

Tablo 4.15. Yaşayan ve ölen hastalarda mortalite için risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Yaşayan (%)	Mortalite sayı (%)	Toplam	p
Antibiyotik kullanımı	106 (%75,2)	117 (%93,6)	223 (%83,8)	0,001
Antifungal kullanımı	45 (%32,1)	78 (%62,4)	123(%46,4)	0,001
İmmünsüpresif kullanımı	12 (%8,5)	45 (%36)	57 (%21,4)	0,001
IVIG kullanımı	26 (%18,4)	69 (%55,2)	95 (%35,7)	0,001
Mekanik ventilasyon	64 (%45,4)	119 (%95,2)	183 (%68,8)	0,001
Santral venöz kateter varlığı	59 (%41,8)	83 (%66,4)	142 (%53,4)	0,001
Nazogastrik sonda varlığı	57 (%40,4)	78 (%62,4)	135 (%50,8)	0,001
İdrar sondası varlığı	34 (%24,1)	79 (%63,2)	113 (%42,5)	0,001
Kan ürünü kullanımı	57 (%40,4)	112 (%89,6)	169 (%63,5)	0,001
İnotrop kullanımı	47 (%33,3)	119 (%95,2)	166 (%62,4)	0,001
Stres ülser tedavisi	65 (%46,4)	117 (%93,6)	182 (%68,7)	0,001
TPN	73 (%51,8)	115 (%92,7)	188 (%70,9)	0,001
Yoğun bakımda cerrahi işlem	39(%28,1)	64(%52,0)	103(%39,3)	0,001

IVIG: İntravenöz immünglobulin TPN: Total Parenteral Nutrisyon

Mekanik ventilasyon uygulanan 183 hastadan 119'u kaybedildi ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite istatiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 4.15). Santral venöz kateter uygulanan 142 hastadan 83'ü, nazogastrik sonda uygulanan 135 hastadan 78'i, idrar sondası kullanan 113 hastadan 79'u kaybedildi. Santral venöz kateter, nazogastrik sonda ve idrar sondası uygulanan

hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Total parenteral nutrisyon alan 188 hastadan 115'i (%92.7) kaybedildi Antibiyotik kullanan 223 hastanın 117'si, antifungal tedavi alan 123 hastanın 78'i, immünsüpresif tedavi alan 57 hastanın 45'i, IVIG tedavisi alan 95 hastanın 69'u, stres ülser tedavisi alan 182 hastanın 117'si kaybedildi. Bu tedavilerin kullanıldığı hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Yoğun bakımda cerrahi işlem uygulanan 103 hastanın 64'ü kaybedildi. Yoğun bakımda cerrahi işlem uygulanan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).*Non-albicans Candida* üremesi olan 29 hastadan 21'inde (%72,4) idrar sondası mevcuttu ve *C.albicans* üreyen hastalar ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.15)

C. albicans ve *non albicans Candida* üreyen hastalar arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Fungal enfeksiyonların sıklığı ÇYBÜ'de giderek artmakta olup mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir. *Candida* türleri fungal enfeksiyona en sık neden olan mikroorganizmalardır. 1960-1970'li yıllarda nozokomiyal kandidemilerde en sık etken *Candida albicans* iken son zamanlarda yapılan çalışmalarda non albicans Candida oranında belirgin artış saptanmıştır. Bunlar *C. tropicalis, C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei, C. guilliermondii* ve daha az görülen *C. lipolytica, C. kefyr ve C. pelliculosadır* (54,55).

Literatürde bildirilen oranlara benzer olarak olgularımızda üreyen Candida suşlarının %47.2'si *C.albicans* olup, ikinci sırayı *C. parapsilosis* (%29) aldı. *C. glabrata* %16.3, *C. tropicalis* %1.9, *C. kefyr* %3.6, *C. krusei* %1.9 oranında izole edildi.

Son dönemlerde *non albicans Candida* suşlarının sıklığı artmıştır (74). Candida epidemiyolojisindeki değişikliğin başlıca nedeninin flukonazol kullanımında artış olduğu bildirilmektedir (153). Özellikle *C. parapsilosis* insidansının son dönemlerde arttığı gözlenmektedir. Son iki dekatta Latin Amerika'da *C. parapsilosis* sıklığının %14 den %23.4'e arttığı ve *C. parapsilosis*'e bağlı KDE insidansının %7-34 arasında olduğu bildirilmektedir. Mikroorganizmanın büyüme kapasitesi, parenteral beslenme ve yüksek glukoz konsantrasyonu ile biyofilm gelişiminin teşvik edilmesi, adezyon ve biyofilm oluşturma özelliği ile intravasküler araçlara ve protez materyallere afinitesi, gastrointestinal kolonizasyon ve sağlık çalışanlarının ellerinde kolonize olması gibi faktörler insidans artışından sorumlu tutulmuştur (154,155).

Bonfietti ve arkadaşları *C. parapsilosis*'in nozokomiyal enfeksiyonlarda yaklaşan tehlike olduğunu belirtmişlerdir. ARTEMIS grup tarafından 2001-2005 yılları arasında yapılan çalışmada Candida izolatları arasında coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte *C. parapsilosis* %4.4-%9.9 oranında saptanmıştır (156) Özellikle cilt bütünlüğü bozulduğunda, uzun süreli endotrekeal entübasyon veya SVK varlığında *C. parapsilosis*'e bağlı nozokomiyal enfeksiyon riski artmaktadır (157).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde %5-26 oranında *C. parapsilosis* izole edilmiştir (155). Mac Donald ve arkadaşları tarafından 1988-1992 yılları arasında yapılan çalışmada ÇYBÜ'de

kandidemili hastaların %58'inde etkenin *non albicans Candida* olduğu ve içlerinde *C. parapsilosis* baskın olduğu gösterilmiştir (158).

Şahin ve arkadaşlarının 2006 yılında hematolojik maligniteli nötropenik ateşli hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesine yönelik yapmış oldukları çalışmada %44.3 oranında *C. albicans,* %55.7 oranında ise *non albicans Candida* türlerinin izole edildiği bildirilmiştir (159).

Ülkemizde kandidemilerde *C. albicans* oranı %32-65 arasında değişmektedir. Genel olarak bakıldığında ikinci sırada bulunan tür *C. parapsilosis*'tir. *C. glabrata'nın* ülkemizde görülme oranı düşüktür. Ener B. çalışmasında ülkemizde kandidemilerde tür dağılımına ilişkin bazı çalışmalara yer vermiştir. Buna göre *C. albicans* görülme oranı 1998'de Kayseri'de yapılan çalışmada %51.4, İzmir'de 1996-2000 yılları arasında yapılan çalışmada %31.8, 1998-1999 arasında yapılan çalışmada %60, 2000-2003 yılları arasında yapılan çalışmada %57.7, Ankara'da 1995-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada %42, 1996-1998 yılları arasında yapılan bir çalışmada %48.2, 1996-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada %65, Bursa'da 1996-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise %34 olarak bildirilmistir (160).

Bizim çalışmamızda son yıllarda *non albicans Candida* türlerine bağlı invaziv kandida enfeksiyonlarının literatürde belirtildiği gibi artmakta olduğu gösterildi. Bizim çalışmamızda invaziv kandida enfeksiyonuna neden olan suşların 47.2'si *C. albicans* iken, %52.8'si *non albicans Candida* idi.

Candida türleri ÇYBÜ'de nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarında dördüncü sıklıktadır (11). Arslankoylu ve arkadaşları tarafından 2007 Nisan-2009 Temmuz tarihleri arasında 7 yataklı ÇYBÜ'de yatan ve *Candida* üremesi olan hastalar incelendiğinde bu hastaların %46.3'ünün semptomatik olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Candidaların %41.8'i *C. albicans*, %34'ü ise *C. parapsilosis* saptanmıştır (76). 2016 yılında Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılan 6 yıllık retrospektif çalışmada kandidemi olan 351 hasta incelenmiş olup, bizim çalışmamıza benzer şekilde %48.1 *C. albicans*; %25.1 *C. parapsilosis* üremesi saptanmıştır (161).

Pfaller ve arkadaşları tarafından 2004-2008 yılları arasındaki *non albicans Candida* ilişkili invaziv kandidiyazis tanısı olan hastalar incelendiğinde, bu

hastalarda en fazla *C. glabrata* (%46.4) sonra sırası ile *C. parapsilosis* (%24.7), *C. tropicalis* (%13.9), *C. lusitaniae* (%1.6), *C. dubliniensis* (%1.5) ve *C. guilliermondii* (%0.4) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bundan farklı olarak *C. parapsilosis* daha sık saptanmıştır (162). Belet ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada toplam 35 hastada Candida üremesi değerlendirilmiş, *C.albicans* %65.7 oranında, *non albicans Candida* ise %34,2 oranında buunmuştur. *Non albicans Candida* türleri arasında en sık görülen %11,4 ile *C. parapsilosistir (15).* Biz çalışmamızda kandidiyazis olgularının kültürlerinde sıklık sırasına göre *C. albicans* (%47.3), *C. parapsilosis* (%29), *C. glabrata* (%16.3), C. kefyr (%3.6), C. crusei (%1.9)ve C. tropicalis (%1.9) saptadık.

Kandidiyazis gelişiminde birçok risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kandidiyazis için risk faktörleri, ampirik tedavi için uygun hastaları tanımlamak ve korunma yöntemlerini geliştirmek için kullanılabilir. İnvaziv kandidiyazis için başlıca risk faktörleri prematürite, uzun süreli hastane yatışı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, SVK ve endotrakeal entübasyon gibi invaziv girişimler, TPN, immün süpresif tedavi, kan ürünleri ve stres ülseri tedavisi kullanımı sayılabilir (46). Özellikle immün süpresif ilaçlar ile baskılanmış olan immün sisteme sahip hastalarda deri ve mukoza bütünlğünün bozulması ile kandida enfeksiyonları artmaktadır. Ayrıca santral venöz kateterizasyon, entübasyon, cerrahi işlem gibi invaziv girişimler de epitel bariyerini bozarak invaziv kandidiyazis riskini arttırır. Bu invaziv işlemler ÇYBÜ'de yatan hastalarda daha sık karşımıza çıkmaktadır (76,163). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gastrointestinal sistem florasını bozarak *Candida* kolonizasyonunu ve kandidiyazis riskini artırır (161,164). Zaoutis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SVK varlığı ve immün süpresif tedavi kandidiyazis için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (72).

Saiman ve arkadaşları yaptığı çalışmada hem uygulanan antibiyotik sayısı hem de antibiyotik kullanım süresini, H2 reseptör blokeri kullanımını, lipid ve TPN kullanımını, entübasyon uygulanmasını ve 7 günden uzun süre hastanede yatışı kandidemi gelişimde risk faktörü olarak tanımlamıştır (163).

Bizim çalışmamızda da kandidiyazis gelişimi açısından tanımlanan risk faktörleri literatürde bildirilenlere benzerdi. Hastaların tümünde kandida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden

antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%93.1), mekanik ventilasyon (%89.7), stres ülser tedavisi (%89.7), santral venöz kateter (%79.3), cerrahi girişim öyküsü (%72.4), idrar sondası (%72.4), önceden antifungal kullanımı (%7.4) ve nazogastrik sonda (%69.3) idi.

Vogiatzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama kandidiyazis yaşı 8 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak *C. albicans* üremesi olanlarda ortalama yaş 8,2 (0,75-18), *non albicans Candida* üremesi olanlarda ise ortalama yaş 7,08 (0,83-17) olarak saptanmıştır (165).

Candan ve arkadaşları tarafından yapılan ve pediatrik maligniteli 40 hastadan izole edilen 79 örneğin değerlendirildiği çalışmada, örneklerin 70'inde Candida saptadıklarını ve bunların 25'ini kan kültüründen izole ettiklerini bildirmişlerdir (165)

Çalışmamızda *C. albicans* suşları %32.8 oranında steril solunum sekresyonu örneklerinde, %14.5 kanda, %5.5 üretilmiştir. *Non albicans Candida* üremesi olanların %29'u kanda, %18.2'si steril solunum sekresyonlarında, %5.5'i BOS'tan izole edildi.

Sistemik kandidiyazis mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bildirilen mortalite oranları %8-50 arasında değişmektedir. Pfaller ve arkadaşları Amerika'da kandidemili erişkinlerde yaptığı çalışmada mortalite oranını %14.5 bulmuştur (11). Zaoutis ve arkadaşlarının yaptığı ulusal mantar anketi çalışmasında mortalite oranı % 38 olarak rapor edilmiştir (9). Çalışmamızda %50.2 mortalite oranı saptanmış olup literatüre kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Mortalite için bağımsız risk faktörleri çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. Brissaud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv kandidiyazis esnasında yoğun bakım ünitesinde yatış ve arteriyel kateter varlığı artmış mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir. Ayrıca *C. parapsilosis (*%27), *C. albicans'a (*%47) kıyasla daha düşük mortalite oranına sahip olması nedeni ile daha az agresif bulunmuştur (167). Zaoutis ve arkadaşları kandidemili çocuklarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak enfeksiyon esnasında yoğun bakım ünitesinde bulunma, arteryal kateter varlığını tanımlamışlardır (168).

Çelebi ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada kandidemi ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörleri YBÜ'de yatış, antibiyotik tedavisi,

dissemine kandidiyazis, TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon olarak rapor edilmiş, ayrıca *C. albicans*'a bağlı mortalite oranı (%37.5), non *albicans Candida* türlerine (%17.7) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (165). Literatürdeki verilerden farklı olarak bizim çalışmamızda *Candida* üremesi olan grubun mortalite oranı %10.4, *non albicans Candida* üremesi olan grubun mortalite oranı %12' olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invaziv *Candida* enfeksiyonlu hastalarda mekanik ventilatör, santral katater, TPN, resüsitasyon, kan ürünü kullanımı, daha önce antibiyotik ve antifungal tedavi alımı, immün süpresif tedavi, inotrop tedavi alması, yoğun bakımda cerrahi müdahale yapılması mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı artıran parametrelerdi ($p<0,01$). Fakat bizim çalışmamızda *C. albicans* ve non *albicans Candida* türleri arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çelebi ve arkadaşlarının kandidemili çocuklarda yaptığı bir çalışmada, *C. albicans*'a bağlı enfeksiyonlarda hastaların yaşının daha küçük olduğunu, kandidemi öncesi hastanede kalış süresinin uzun, üriner kateter kullanımının daha fazla olduğu, daha yüksek mortalite ve dissemine kandidiyazis riskine sahip olduğu gösterilmiş. Lojistik regresyon analizi ile üriner kateterler ve yaşın küçük olması *C. albicans* kandidemisinde önemli risk faktörleri olarak belirlenmiş (169). Çelebi ve arkadaşlarının yenidoğan hastalar üzerinde yapmış olduğu başka bir çalışmada ise *non albicans Candida* türlerinde risk faktörleri açısından mekanik ventilasyonda uzun süre kalma, uzamış TPN alımı ve sarılık varlığı *C. albicans* kandidemisine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (169). Buna rağmen Sütçü ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu bir çalışmada *non albicans Candida* ve *C. albicans'*a bağlı kan akımı enfeksiyonlarında hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (53). Arslanköylü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PRISM skorunun semptomatik olan hastalarda asemptomatik olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandığı görülmüştür (71).

Çalışmamızda invaziv kandidiyazisli hastalarda *C. albicans* ve *non albicans Candida* türleri klinik, demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında *non albicans Candida* üreyen hastaların PRISM skoru 9.2±5,1,

mekanik ventilasyon uygulanması %89.7, kan ürünü kullanımı % 89.7, TPN kullanımı %93.1, cerrahi işlem uygulanması %72.4, major cerrahi işlem uygulanması %51.7 oranında saptanmış olup *C. albicans* üreyen hastalar ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.005$). Non *albicans Candida* üremesi olan hastalarda önceden antifungal tedavi kullanımı *C. albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

YBÜ'de yatan hastalar klinik tablosu en ağır seyreden, invaziv girişimlerin yoğun olarak uygulandığı, parenteral antibiyotiklerin en çok kullanıldığı ve hastanede yatış süresi en fazla olan hastalardır. Çalışmamızda non albicans Candida üremesi olan hastaların hastanede yatış süreleri daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda PRISM, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, D-dimer, kan üre nitrojen düzeyinin non albicans Candida üremesi olan grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu, kreatin, albümin ve trombosit değerinin daha düşük olduğu ve bunların istastistiki olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Çin'de erişkinlerde yapılan tek merkezli retrospektif 10 yıllık bir çalışmada bizim bulgularımızın aksine nötropeni insidansının *non albicans* Candida üremesi olan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (170). Bu konu ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen ve Ocak 2010 – Haziran 2015 yılları arasında steril vücut sıvısı kültürlerinde Candida üremesi olan, 72 saatten uzun süre yoğun bakımda yatıp üremesi olmayan ve bakteri üremesi olan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, *Candida* tür tayini, risk faktörleri, mortalite oranı retrospektif olarak değerlendirildi. Aşağıdaki bulgular elde edildi.

1. Çalışmaya alınan toplamda 265 örneğin 153'ünde (%57.7) bakteri üremesi olduğu, 55'inde (%20.8) Candida ürediği, 57'sinde (%21.5) ise üreme olmadığı saptandı.

2. Candida üremesi olan 55 hastanın 26'sında (%47.2) *C. albicans*, 29'unda (%52.8) *non albicans Candida* ürediği görüldü.

3. Hastaların 143' ü (%56) erkek, 122'si (%44) kız idi.

4. C. albicans üremesi olan hastaların ortalama yaşı 8.22±5.46 (0.75-18), non albicans Candida üremesi olan hastalarda ortalama yaş 7.08±4.92 (0.83-17), bakteri üremesi olan hastalarda ortalama yaş 6.09±5.06 (0.1-18), üreme olmayan hastalarda ortalama yaş 6.72±4.91 (0.5-18) yıl idi.

5. İnvaziv fungal enfeksiyonda *non albicans Candida* 29 (%52.7) hastada görüldü. Non *albicans Candida* türleri arasında en sık görülenler *C. parapsilosis* (%29), *C. glabrata* (%16.3), *C. tropicalis* (%1.9), *C. kefyr* (%3.6) ve *C. krusei* (%1.9) idi.

6 *C. albicans* suşları en sık (%32.8) steril solunum yolu sekresyonunda ürerken, %14.5 oranı ile kanda, üretilmiştir. Non albicans Candida üremesi olanların 16'sı (%29) kanda, 10'u (%18.2) steril solunum sekresyonlarında, 3'ü (%5.5) BOS'tan izole edildi.

7. Hastaların tümünde Candida enfeksiyonu açısından en az bir risk faktörü vardı. En sık rastlanan risk faktörleri önceden antibiyotik kullanımı (%93.1), total parenteral nutrisyon (%93.1), mekanik ventilasyon (%89.7), stres ülser tedavisi (%89.7), santral venöz kateter (%79.3), cerrahi girişim öyküsü (%72.4), idrar sondası (%72.4), önceden antifungal kullanımı (%7.4) ve nazogastrik sonda (%69.3) idi.

8. İnvaziv kandidiyazisli hastalarda *C .albicans* ve *non albicans Candida* türleri, hastaların klinik, demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından

karşılaştırıldığında *non albicans Candida* üreyen hastaların PRISM skoru 9.2±5,1, mekanik ventilasyon uygulanması %89.7, kan ürünü kullanımı % 89.7, TPN kullanımı %93.1, cerrahi işlem uygulanması %72.4, major cerrahi işlem uygulanması %51.7 oranında saptanmış olup *C. albicans* üreyen hastalar ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.005).

9. PRISM, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, D-dimer, kan üre nitrojen düzeyinin, *non albicans Candida* üremesi olan grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandığı; kreatin, albümin ve trombosit değerinin daha düşük saptandığı ve bunların istastistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0,05).

10. Tek değişkenli analizler değerlendirildiğinde invaziv *Candida* enfeksiyonlu hastalarda mekanik ventilatör, santral kateter, TPN, resüsitasyon, kan ürünü kullanımı, daha önce antibiyotik ve antifungal tedavi alımı, immünsüpresif tedavi, inotrop tedavi alması, yoğun bakımda cerrahi müdahale yapılması mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artıran parametrelerdi (p<0,01). İnvaziv enfeksiyonu olan 55 hastadan 28'i exitus oldu. Mortalite oranı %50.9 olarak hesaplandı.

11. *C. albicans* ve non *albicans Candida* üreyen hastalar arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

12. Non *albicans Candida* üremesi olan hastalarda önceden antifungal tedavi kullanımı, *C. albicans* üremesi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05).

Sonuç olarak çalışmamızda invaziv kandidiyazisli çocuk yoğun bakım hastalarında mortalite oranının % 50.9 olduğu ve invaziv *Candida* enfeksiyonlu hastalarda mekanik ventilatör, santral katater, TPN, resüsitasyon, kan ürünü kullanımı, daha önce antibiyotik ve antifungal tedavi alımı, immünsüpresif tedavi, inotrop tedavi alması, yoğun bakımda cerrahi müdahale yapılmasının mortaliteyi ve *non albicans Candida* üremesini artıran risk faktörleri olduğu görüldü. Bu veriler hastanemizde invaziv kandidiyazis açısından riskli olan hastaları tanımlamada ve ampirik tedavide yol gösterici olacak ve daha sonraki sürveyans çalışmalarına temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. Am J Med 1991; 91: 185-91.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. Pediatrics 1999; 103: 39-47.
3. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, Barakat SS, Hassan IA. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. J Trop Pediatr 2006; 52: 185-91.
4. Horan TC, Gaynes R. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2004: 1659-702.
5. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-32
6. Porto JP, Mantese OC, Arantes A, Freitas C, Gontijho Filho PP, Ribas MM Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit of a developing country: NHSN surveillance Rev Soc Brass Med Trop 2012 45(4):475-479
7. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Marie G, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. Pediatrics 2010; 126: e865–e873.
8. Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines. Mycoses. 2015 Jan;58(1):10-21.
9. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E,Bilker WB, Coffin SE. Risk Factors For Disseminated Candidias İn Children With Candidemia. Pediatr Infect Dis J. 2004 23: 635-641
10. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. Crit Rev Microbiol 2010; 36: 1-53.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species to Fluconazole and Voriconazole as

Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. J. Clin. Microbiol. 2010; 48: 1366-137

12. Tortorano AM, Dho G, ECMM-FIMUA Study Group.et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). Mycoses. 2012 Jan;55(1):73-9.
13. Jordan I, Balaguer M, López et al. Per-species risk factors and predictors of invasive Candida infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. Pediatr Infect Dis J. 2014 Aug;33(8):e187-93.
14. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 499- 511
15. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, et al. Invasive Candida infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of Candida spp. Turk J Pediatr. 2011 Sep-Oct;53(5):489-98.
16. Huskins WC, Goldmann DA. Hospital control of infections. In Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed., Philadelphia: WB Sounders 1998; 2445-602.
17. Platt R, Goldman RA, Hopkıns C C. Epidemiology of nosocomial infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. Philadelphia: WB Sounders Company, 1992;96-106
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, Am J Infect Control 1988; 16: 128-40
19. Mühlemann K, Franzini C, Aebi C, et al. Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 765-71.
20. Bakır M, Soysal A. Pediatride nozokomiyal infeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2003; 7-41.
21. Cavalcante SS, Mota E, Silva LR, Teixeira LF, Cavalcante LB. Risk factors for developing nosocomial infections among pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 438-45.
22. Hacımustafaoğlu M. Pediatride hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunma. ANKEM Derg 2004; 18: 148-53.

23. Raymond J, Aujard Y, the European Study Group. Nosocomial infections in pediatrics: A European , multicenter prospective study. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 21: 260-3.
24. Hyland M, Ofner-Agostini M, Miller M, Paton et al. The Canadian Hospital Epidemiology Commitee. N-CDAD in Canada Results of the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program 1997 N-CDAD Prevalence Surveillance Project. Can J Infect Dis 2001; 12: 81-8.
25. Ersoy Y, Fırat M, Kuzucu Ç, ve ark: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hastane Enfeksiyonları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2003; 10: 133-7.
26. Teresa C. Horan , MPH, et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting .Am J Infect Control 2008;36:309-32.
27. Porto JP, Dantas RCC, Freitas C, et al. Bloodstream Infection Associated/Related to the Central Venous Catheter in Mixed ICU of Adults from a Brazilian university Hospital: Etiology, pathogenesis and risk factors. Rev Pan Infect 2010; 12: 24-29.
28. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:490-493.
29. Stover B, Shulman S, Bratcher D. Nosocomial infection rates in US children's hospital neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control 2001; 29:152-157.
30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309-317.
31. Rowin ME, Patel VV, Christenson JC. Pediatric intensive care unit nosocomial infections: epidemiology, sources and solutions. Crit Care Clin 2003;19: 473-87.
32. Akyıldız B, Mese EA, Altun D et al. Çocuk yogun bakım ünitesinde yatan olgularımızın üç yıllık gözetim (surveillance) verilerinin degerlendirilmesi. Türk

Yogun Bakım Dernegi Dergisi - Journal of the Turkish Society of Intensive Care 2009;7: 156-60.

33. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. Lancet. 2003;361(9374):2068-2077.
34. Biberoğlu K. Yoğun bakım infeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. Flora Dergisi 2(2): 79-84, 1997
35. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. J Clin Microbiol 10(3): 444-65, 1997.
36. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics. 1999;103(4):e39
37. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. Pediatrics. 2005;115(4):868-872
38. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34
39. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. Pediatrics. 2002;110(3):481-485
40. Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. Intensive Care Med. 2007;33(3):466-476.
41. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45(6):710-719
42. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(6):553-560
43. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJ, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune

suppression (CRISIS) prevention trial. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(2):165-173.

44. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. J Pediatr. 2002;140(4):432-438
45. Smith MJ. Catheter-related bloodstream infections in children. Am J Infect Control. 2008;36(10):S173 e171-173.
46. Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3- year survey. Med Sci Monit. 2007;13(6):251-257
47. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. Crit Care Med. 1996;24(5):875-878.
48. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21(4):260-263.
49. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1994;271(20):1598-1601.
50. Prof. Dr. Salih Hoşoğlu Hastane enfeksiyonları, Türk Hastane infeksiyonları ve Kontrol Derneği 2013
51. Marodi L, Johnston Jr RB. İnvasive Candida species disease in infants and children occurence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. Curr Opin Pediatr 2007;19:693-7
52. Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, et al. İnvasive care patients: epidemiology, risk factors, management, and out come. İntensive Care Med 2007;33: 1272-83
53. Sutcu M, Salman M et al. Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with Candida spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey. Am J. Infect Control 2016 Oct 1;44(10):1139-1143
54. Sobel JD. The Emergence of Non-albicans Candida Species as causes of Invasive Candidiasis and Candidemia. Curr Infect Dis Rep 2006; 8: 427-33

55. Wright WL, Wenzel RP. Nosocomial candida, epidemiology, transmission and prevention. Infect Dis Clinic N Am 1997; 11: 411- 425
56. Segal E, Elad D. Candidiasis. In: Merz W, Hay R. Topley and Wilsons Microbiology and Microbial Infections. Medical Mycology. 10th edn. 2005;579-623.
57. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett' s Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2, 7th edn. Churchill Livingstone: Philadelphia. 2010:3225-3241.
58. Drouhet E. Historical introduction: evolution of knowledge of the fungi and mycoses from Hippocrates to the twenty-first century. Medical Mycology, 10th edn. London: Hodder Arnold. 2005:3-42.
59. Rinaldi G.M Biology and pathogeneticity of Candida species. Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment. New York: Raven Pres,1 (1993)
60. Tümbay E. Candida Türleri. In: Ustaçelebi S. (Ed.) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 1999:1081-1086.
61. Çörekcioğlu N, Sancak B. Mantarların Genel Özellikleri ve Tanı Yöntemleri. IEnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:2394-2420.
62. Larone HD. Medically Important Fungi. 4th. Ed., Washington, American Society for Microbiology, ASM press 2002.
63. Mireya UA, Martí PO, Xavier KV et al. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care units. J Infect 2007; 54: 212-20.
64. Otağ F, Aslan G, Sen S, Özturhan H, Emekdas G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 2005;19(4):435-443.
65. Savini V, Catavitello C, Marzio ID et al. Pan-azole-resistant Candida guilliermondii from a leukemia patient’s silent fungura. Mycopathologia, 2010;169:457-459.
66. Sandven P, Nilsen K, Digranes A, Tjade T, Lassen J. Candida norvegensis: a Fluconazole resistant species. Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 1997;41(6):1375-1376.

67. Kalkancı A, Dizbay M, Turan Ö et al. Nosocomial transmission of Candida pelliculosa fungemia in a pediatric intensive care unit and review of the literature. Turkish Journal of Pediatric, 2010;52: 42-49.
68. Arıkan S, Darka O, Hasçelik G, Günalp A. Candida dubliniensis suslarının sıcaklık tolerans testi, morfolojik özellikler ve moleküler yöntemlerle tanımlanması. Mikrobiyoloji Bülteni, 2003;37: 49-57.
69. Loreto ES, Scheid LA, NogueiraCW, et al. Candida Dubliniensis: Epidemiology and phenotypic methods for identification.Mycopathologia, 2010;431-443.
70. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. Pediatr Infect Dis J 2003;22: 686-91
71. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-54
72. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005;41: 1232-9
73. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, et al. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. Pediatrics 2005;116: 61-7
74. Pappas PG, Rex JH, Lee J, A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin İnfect Dis 37: 634-643
75. Chiu NC, Chung YF, Huang FY Pediatric nosocomial fungal infections. Southeast Asian (1997) J Trop Med Public Health 28: 191–195
76. Arslankoylu et al. Semptomatic and asemptomatic candidiasisis in pediatiric intensive care unit. Italian Journal of Pediatrics 2011, 37: 56
77. Gardner SL. Sepsis in the neonate. Crit Care Nurs Clin North Am. 2009; 21: 121-141.
78. Smith PB, Steinbach WJ. Candida species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. 2008: 1172-1178.

79. Hughes WT, Flynin PM. Candidiasis. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5th ed. 2004: 2569-2579
80. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Populationbased analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. Emerg Infect Dis 2014; 20: 1149-55
81. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. Cancer 2000; 89: 1611-25.
82. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. Clin Infect Dis 2009; 48: 265-73.
83. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. Int J Infect Dis 2011; 15:e759-63.
84. Fan YC, Li WG, Zheng MH, Gao W, Zhang YY, Song LJ. Invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of Northern China. Gene 2012; 506:184-7.
85. Grabar S, Lanoy E, Allavena C, et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. HIV Med 2008; 9: 246-56.
86. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-9.
87. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. The national nosocomial infections surveillance system hospitals. Pediatrics 2006; 117: 1680-7.
88. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of blood stream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis 1999; 29: 253-8

89. Hawser S.P. Baillie G.S., Douglas J. Production of extracellular matrix by Candida albicans biofilms.1998 J Med Microbiol. 47: 253-256.
90. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. Turk J Pediatr 2006; 48: 13-8
91. Roilides E, Kadiltsogluo I, Zahides D, Bibashi E: Invasive candidosis in pediatric patients. Clin Microbiol Infect 1997, 3: 192-197.
92. Paganini H, Rodriguez BT, Santos P, Seu S, Rosanova MT: Risk factors of nasocomial candidaemia: a case control study in children. J Hosp Infect 2002, 52: 304-308.
93. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette Rt, et al: Risk facrors associated with in the neonatal intensive care unit. A case-control study. Pediatr Infect Dis 1987, 6: 190-196.
94. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A nasocomial fungal infections: candiddemia Diagn Microbiol infect dis 1999;34:213-220
95. Singhi S, Rao R, Chakrabarti A: Candida colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2008, 9: 91-95.
96. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the InfectiousDiseases Society of America
97. Muskett H et al. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. Crit Care. 2011;15:R287.
98. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E,Bilker WB, Coffin SE. Risk Factors For Disseminated Candidias İn Children With Candidemia. Pediatr Infect Dis J. 2004 23: 635-641
99. Al-Sweih N, Khan Z, Khan S, Devarajan LV. Neonatal Candidaemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility. Mycoses 2009; 52: 518-23.
100. Ener B. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olarak Mantarlar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 1999:1123-1127.
101. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, et al. Number of sites of perinatal Candida colonization and neutropenia are associated with nosocomial

candidemia in the neonatal intensive care unit patient. Pediatr Crit Care Med 2010; 11: 240-5.

102. Perlroth J, Cho B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. Med Mycol. 2007; 45: 321-346
103. Melville C, Kempley S, Gaham J, Berry CL. Early onset systemic Candida infection in extremely preterm neonates. Eur J Pediatr 1996; 155: 904-6.
104. Richardson MD, Warnock DW. Fungal İnfection Diagnosis and Management. 3th edn. USA: Blackwell Publishing. 2003;109-215.
105. Bendel CM. Candidiasis. In: Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2010. p.1055.
106. Alpöz A. R., Hilmioglu S., Tabakan M. I. Oral carriage of Candida and association between Candida and dfs, DMFs scores in a group of 7-12 year-old children. 1999 Turkish Journal of Ýnfection 13(2), 169-172
107. Astrid M. L. Oude Lashof, Ocular Candidiasis d CID 2011: 53
108. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110:285-91.
109. Arısoy A. İdrar Yolu Kandidozları: Tanı Sorunları. İnfeksiyon Derg 2007;21(2ek)
110. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD et al. Prospective multicenter surveillanca study of funguria in hospitalized patients. The Natıonal İnstutie For Allergy and İnfectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000;30: 14-18
111. Guillaume L, Fabien L, Didier T, Christian L, Erika P, et al. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Intensive Care 2011, 1: 50
112. Sugar M.A., Lyman C.A. (1997) Candida. A Practical Guidc to Medieally Important Fungi and the Diseases They Cause. Philadelphia: Lippincott-Raven.
113. 113- Çerikçioğlu N. Candida türleri. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editor). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Cilt 2, 3. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitap evleri. 2008;2411-

114. Sullivan DJ, Wesrerneng TJ, Haynes KA, Bennet DE, Coleman DC. Candida dubliniensis sp. nov: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology 1995;141:1507-1521.
115. Wilke A. Kandidemi nasıl değerlendilmeli? Ne yapılmalı? İnfeksiyon Derg 2007;2(ek):117-122.
116. Yapar N. Epidemiology and risk factors for İnvasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014;13,10:95-105.
117. Uzun Ö. Nozokomiyal hematojen kandidiyazis Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar. Eskişehir Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 2002;43: 117-124
118. Richardson M.D, Warnock D.V. Stýperficial Candidosis. In: Fungal Infection, Diagnosis and Management. (2nd ed.) 1997 Biaekvvell Science, 78.
119. Roberts GD, Goodman NL. Laboratory diagnosis. In: Merz W, Hay R. Topley and Wilsons Microbiology and Microbial Infections. Medical Mycology, 10th edn. London: Hodder Arnold. 2005;83-96.
120. Badiee P, Hashemizadeh. Opportunistic İnvasive Fungal İnfections: Diagnosis, Clinical Management. Indian J Med Res. 2014;139:195-204.
121. Smith PB, Steinbach WJ. Candida species. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008: 1172-1178
122. Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis Clinical Mycology. New York: Oxford University Press. 2003;141-188.
123. Ellepola ANB, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. J Microbiol 2005; 43: 65-84.
124. Howell SA, Hazen KC. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. Manual of Clinical Microbiology. Vol 2, 10th edn. Washington D.C: ASM Press. 2011;1793-1821.
125. Winn WC, Allen SD, Janda WM et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th edn. Philadelphia: PA Lippincott Co. 2006;1151-1242.

126. Hilmioğlu S. Candida enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı, Klasik tanıda izlenecek yol ne olmalı? Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Sempozyumu (21-22 Haziran 2002, Eskişehir) kongre kitabında. İstanbul, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 121-124.
127. Arjuna NB, Morrison CJ. Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis. Journal Microbiol 2005;43:65-84
128. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. İnvasive fungal enfections in the pediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. Clin Microbiol İnfect 2009; 15: 613-624.
129. Metin DY. Serolojik Tanı. İçinde: 1.Ulusal Tıbbi Mikoloji Sempozyumu: Geleneksel ve Yeni Tanı Yöntemleri, Tutanaklar. İzmir: Tıbbi Mikoloji Derneği Yayını. 2013;1: 35-39
130. Smith PB, Steinbach WJ. Candida species. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008: 1172-1178.
131. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard NCCLS document M27-A2. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
132. Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, et al. İmproved detection of amphotericin B- resistant isolates of Candida lusitaniae by Etest. J Clin Microbiol. 2001; 39: 339-342.
133. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 223-227.
134. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis–centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 63-65.
135. Girmenia C, Gentile G.Micozzi A, Martino P. Neprotoxicity of amphotericin B deosxicylote. Clin İnfect Dis 2001; 33 915-6
136. Groll AH, Giri, Petraitis, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B, in experimental Candida albicans infection of the central nervous system. J Infect Dis 2000; 182:274-82

137. Pfaller MA,Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibiltiy profiles for Candida spp., Cryptococcus neoformans, and Aspergillus fumigatus: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to charactirze resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 2009. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 69;45-50
138. Goldman M, Cluoud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharygeal candidiasis:AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study 40.Clin Infect Dis 2005;41:1473-80.
139. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, et al. Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. Am J Obstet Gynecol 2001;185:363-9.
140. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal theraoy and outcomes in infants with invasive Candida infections. Pediatr Infect Dis. J 2012;31:439-43
141. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. Expert Opin Investig Drugs 2009;18: 1279-1295
142. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stlle W.Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole- rezistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis[in German]. Mycoses 1996;39 (suppl 1):102-6.
143. Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M.Effect of cola beverage on the bioavail-abilitly of itraconazole in the presence of H2 blockers. J Clin Pharmacom 1997;37: 535-40.
144. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. Clin Chest Med 2009; 30: 203-215
145. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005;106:2641-5.
146. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D.Histamine H2- receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. Br J Clin Pharmacol 2003;56 (suppl 1):51-5
147. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. Clin Ther 2003. 25: 1321-1381.

148. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowiez M,Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 1381-95.
149. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, et al. Comprasion of pharmacokinetics and safety of voriconzaole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5570-9
150. Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 273–274.
151. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. Clin Chest Med 2009; 30: 203-215
152. Wiederhold NP, Lewis JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1155-1166.
153. Krcmery V,Barnes AJ (2002) Non albicans Candida spp. Causing funghemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect 50:243-260
154. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risik factors and outcome of Candida parapsilosis bloodstream infection in children. Pediatr Infec Dis J 2012; 31: 557-560
155. Da Silva CL, dos Santos RM, Colombo AL. cluster of Candida parapsilosis primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. Braz J Infect Dis 2001; 5: 32-36
156. Mariangela Z, Lucieri O.P.S, Rafael M.G, Anna C.M, Andrea R.S. Candida parapsilosis(sensu lato) isolated from hospital located in the southeast of Brazil: Species distribution, antifungal susceptibility and virulence attributes. İnternational Journal Of Medical Microbiology 305 (2015) 848-859
157. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A (2005) Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 43: 1829–1835

158. Mac Donald L, Baker C, Chwnoweth C.Risk factors for candidemia in children's hospital Clin Infect Dis 1998;26: 642-645
159. Sahin E, Ersöz G, Otağ F, et al. Hematolojik maligniteli nötropenik atesli hastalardan izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi, 2006;20(2):121-124.
160. Ener B. Candida infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. Ankem Dergisi, 2008;22(Ek 2):264-269.
161. Ayşegül U.K, Emine A, Fatma C, Zeynep T, Nuran Y Epidemiology and Cost İmplicaitions of candidemia, a 6-year analysis from a developing country Mycoses 2016;1-6
162. Pfaller MA, Diekema DJ, David R. Et al. Epidemology and Outcomes Of İnvasive Candididasis Due To Non-albicans Species Of Candida in 2496 Paitents: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004-2008
163. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1119-24.
164. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ et al. The changing face of candidemia: emergence of non- candida albicans species and antifungal resistance. Am J Med 100:617-623
165. Vogiatzi L et al Invasive Candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. Intensive Cre Med(2013) 39: 2188-2195
166. Candan M, Bakır G, Sırmatel Ö, Akkoçlu G, Çağlayan S, Sırmatel F. Kanserli hastalarda kandideminin risk faktörleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 2003;33: 143-147.
167. Brissaud O, Guichoux J, Haramber J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. Ann Inten Care 2012; 22;2(1): 6
168. Zaoutis TE, Coffin SE, Chu JH, et al. Risk factors for mortality in children with candidemia. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 736-739
169. Celebi S, Hacimustafaoglu M,Ozdemir O, et al. Nasocomial candidemia in children results of a 9- year study. Mycoses.2008;51: 248-257

170. Ling W, Zhaohui T, Zhen W et al. Single-center retrospective study of the incidence of, and risk factors for, non- C.albicans invasive candidiasis in hospitalized patients in China Am J Infect Control 2016 May 1;44(5)