



Üçüncü Basamak Bir Hastanede Kandidemi Epidemiyolojisi ve Mortalite Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: 11 Yıllık Retrospektif Bir Çalışma

Evaluation of Candidemia Epidemiology and Mortality Risk Factors in a Tertiary Hospital: An 11-Year Retrospective Study

Nazlıgül SOLMAZ¹(ID), Ferit KUŞCU²(ID), Aslıhan CANDEVİR²(ID), Süheyla KÖMÜR²(ID), Behice KURTARAN²(ID), Ayşe Seza İNAL²(ID), Damla ERTÜRK²(ID), Filiz KİBAR³(ID), Yeşim TAŞOVA²(ID)

¹ Yüreğir Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Makale atfı: Solmaz N, Kuşcu F, Candevir A, Kömür S, Kurtaran B, İnal AS ve ark. Üçüncü basamak bir hastanede kandidemi epidemiyolojisi ve mortalite risk faktörlerinin değerlendirilmesi: 11 yıllık retrospektif bir çalışma. FLORA 2025;30(1):79-90.

ÖZ

Giriş: Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar, özellikle invaziv mantar enfeksiyonları, yoğun bakım ünitelerinde ve üçüncü basamak hastanelerde ciddi sorunlar yaratmaktadır. Kandidemi, *Candida albicans* başta olmak üzere, kandida türlerinin neden olduğu ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilen önemli bir sağlık sorunudur. Artan non-albicans kandida (NAK) türleri insidansı ve antifungal direnç oranları dikkat çekmektedir.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde kandidemi tanısı alan 455 erişkin hastayı kapsamaktadır. Klinik ve mikrobiyolojik veriler hastane enfeksiyon kontrol komitesi sürveyans sistemi ve hastane veri tabanında yer alan epikriz raporlarından retrospektif olarak incelenmiştir. Kandida türleri VITEK 2 sistemi ve diğer standart yöntemlerle tanımlanmış, antifungal duyarlılık "Clinical & Laboratory Standards Institute" kriterlerine göre değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 23.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %56.3'ü erkek, yaş ortalaması 52.22 ± 16.70 yıl olarak belirlenmiştir. En sık izole edilen türler *Candida parapsilosis* (%37.6), *C. albicans* (%31.6) ve *Candida tropicalis* (%14.1) olmuştur. Non-albicans kandida türlerinde antifungal direnç oranları *C. albicans*'a göre anlamlı olarak daha yüksektir. Mortalite oranı %36.7 olarak bulunmuş, *C. albicans*'ın NAK türlerine göre daha yüksek mortaliteye neden olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Kandidemi, yüksek mortalite ve antifungal direnç oranlarıyla ilişkilidir. Tür dağılımı ve direnç paternleri yıllar içinde değişiklik göstermiştir. Erken tanı ve uygun tedavi mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, kandidemde türlerin ve direnç eğilimlerinin izlenmesinin önemi üzerine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi; *Candida albicans*; Non-albicans kandida; Mortalite

ABSTRACT

Evaluation of Candidemia Epidemiology and Mortality Risk Factors in a Tertiary Hospital: An 11-Year Retrospective Study

Nazlıgöl SOLMAZ¹, Ferit KUŞCU², Aslıhan CANDEVİR², Süheyla KÖMÜR², Behice KURTARAN²,
Ayşe Seza İNAL², Damla ERTÜRK², Filiz KİBAR³, Yeşim TAŞOVA²

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yüreğir State Hospital, Adana, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

³ Department of Medical Microbiology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

Introduction: Healthcare-associated infections, particularly invasive fungal infections, pose significant challenges in intensive care units and tertiary hospitals. Candidemia, caused predominantly by *Candida albicans*, is a serious health problem associated with high mortality rates. The increasing incidence of non-*albicans* *Candida* (NAC) species and antifungal resistance rates is noteworthy.

Materials and Methods: This retrospective study includes 455 adult patients diagnosed with candidemia at Çukurova University Balcalı Hospital. Clinical and microbiological data were retrospectively analyzed from surveillance records of the hospital infection control committee and patient files in the hospital database. *Candida* species were identified using the VITEK 2 system and other standard methods, and antifungal susceptibility was evaluated according to Clinical & Laboratory Standards Institute criteria. Statistical analyses were performed using SPSS 23.0.

Results: Of the patients, 56.3% were male, with a mean age of 52.22 ± 16.70 years. The most frequently isolated species were *Candida parapsilosis* (37.6%), *C. albicans* (31.6%), and *Candida tropicalis* (14.1%). Antifungal resistance rates were significantly higher in NAC species compared to *C. albicans*. The overall mortality rate was found to be 36.7%, and *C. albicans* caused significantly higher mortality compared to NAC species ($p < 0.05$).

Conclusion: Candidemia is associated with high mortality and antifungal resistance rates. Species distribution and resistance patterns have changed over the years. Early diagnosis and appropriate treatment are critical to reducing mortality. This study contributes to the understanding of the importance of monitoring species and resistance trends in candidemia.

Key Words: Candidemia; *Candida albicans*; Non-*albicans candida*; Mortality

GİRİŞ

Sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar (SBİİ), gelişen tanı ve tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler ve immünsupresif tedavi uygulamalarının artışıyla birlikte giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Büyük cerrahi müdahalelerin ve kanser tedavilerinin sıkça yapıldığı, yoğun bakım ünitelerinin yaygın olduğu üçüncü basamak hastanelerde bu infeksiyonlar daha büyük bir sorun yaratmaktadır. Bu infeksiyonlar, uzayan hastanede kalış süreleri, artan tedavi maliyetleri ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir^[1]. Özellikle kandidemi gibi invaziv mantar infeksiyonları, SBİİ içinde önemli bir yer tutmaktadır. Kandidemi, klinik olarak septik tablodan sistemik komplikasyonlara kadar geniş bir spektrumda etkiler gösterebilen, özellikle immün yetmezlik durumu veya yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda önemli bir tehdit oluşturmaktadır^[2]. *Candida albicans* en yaygın etken olarak rapor edilse de non-*albicans* kandida (NAK) türlerinin insidansı artmakta ve bu türlerin antifun-

gal direnç oranları da yüksek seyretmektedir^[3]. Kandidemi, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık tahmini 22.000 enfeksiyona neden olmaktadır ve sağlık hizmetleriyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın ikinci nedenidir^[4,5].

Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalarda, kandidemi insidansı, etken spektrumu ve antifungal duyarlılık profillerinin yıllar içinde veya bölgeler arasında farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Bu enfeksiyonun etkenleri de coğrafi bölgeler veya yıllar arasında değişiklik gösterebilmektedir. *C. albicans*, tüm kandidemi vakalarının yaklaşık %50'sinde etken iken, son yıllarda NAK türlerinin artışı ve bunlara bağlı artan antifungal direnç oranları dikkat çekmektedir. Kritik hastalarda invaziv kandidiyazisin epidemiyolojisini anlamak, erken tanı ve etkili tedavi planlaması açısından önemlidir^[6,7]. Otuz dokuz ülkeden 20.788 izolatı kapsayan SENTRY çalışması, *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* gibi NAK türlerinin izole edilme oranlarında artış olduğunu göstermiştir^[7]. Bu durum, profilaktik

antifungal tedavi stratejileri, risk temelli tedavi planlamaları ve düzenli sürveyans çalışmalarının önemini ortaya koymaktadır. İnvaziv kandidiyazis, uzamış hastanede kalış süreleri, yüksek sağlık hizmeti maliyetleri ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, invaziv kandidiyazisin 12.770 hastaneye yatıştan sorumlu olduğu ve her bir hastaneye yatış için ortalama 28 iş günü kaybına neden olduğu bildirilmiştir^[8].

Bu çalışmada hastane bünyesindeki servis ve yoğun bakım ünitelerinde kandidemi tanısı ile takipli erişkin hastaların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, kandida tür dağılımı ve antifungal duyarlılık paterninin değişimlerinin retrospektif olarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Tasarımı ve Kapsamı

Bu retrospektif kohort çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde servis ve yoğun bakım ünitelerinde kandidemi tanısı alan, 18 yaş üzerindeki erişkin hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi (HİKK) sürveyans verilerinden ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen bilgiler retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik belirti ve bulguları olan bir hastada, bir ya da daha fazla kan kültüründe kandida türlerinin izole edilmesi kandidemi olarak tanımlanmıştır. İlk izolasyondan sonraki 30 gün içinde tespit edilen kandidemi vakaları birinci epizod olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya sadece ilk kandidemi epizodu dahil edilmiştir. Otuz gün içinde alınan kan kültürlerinde birden fazla kandida türü izole edilen hastalar ve aynı epizodda farklı türlerin ürettiği durumlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kan kültüründe kandida izolasyonundan sonraki 30 gün içinde gerçekleşen ölümler kandidemiye atfedilebilen mortalite olarak tanımlanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış tarihi, servis bilgileri, alta yatan hastalıklar ve risk faktörleri gibi demografik ve klinik veriler HİKK sürveyans kayıtlarından elde edilmiştir.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Kan kültür şişeleri BD BACTEC™ FX sisteminde 35 °C'de yedi gün inkübe edilmiştir. Üreme pozitif sinyali veren numuneler, %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilerek 37 °C'de inkübe edilmiştir. Maya

izlenmesi durumunda *C. albicans* ön tanısı için germ tüp testi yapılmıştır. İki saat inkübasyondan sonra germ tüp testi pozitif olanlar *C. albicans*, negatif olanlar ise *albicans* dışı *kandida* türleri olarak belirlenmiştir. Maya mantarlarının identifikasyonu için; koloni görünümü, Gram boyama incelemesi, üreme ısısı (25 °C ve/veya 37 °C'de üreme) gibi özelliklerin yanında VITEK 2 maya identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık kartları (YST-ID ve AST-Y08) kullanılmıştır. Ağustos 2012 itibarıyla antifungal duyarlılık testlerine (amfoterisin B, flukonazol, flusitozin, vorikonazol), kaspofungin ve mikafungin duyarlılığı da eklenmiş olup bu tarihten önceki izolatlarda ekinokandin duyarlılığı değerlendirilmemiştir. Sonuçlar "Clinical & Laboratory Standards" Institute kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama, standart sapma, medyan (ortanca) ve minimum-maksimum olarak özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi ve Fischer'in kesinlik testiyle çoklu kategorik değişkenlerde Z-testine (Bonferroni düzeltmesiyle) başvurulmuştur. Normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız Student's t-testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler, lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Etik Onay

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüş olup etik kurallar çerçevesinde tasarlanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif olarak toplanması ve değerlendirilmesi amacıyla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay No: 06.12.2019/38). Ayrıca, hasta mahremiyeti ve gizliliğini sağlamak amacıyla tüm veriler anonim hale getirilerek analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 455 hastanın %56.3 (n= 256)'ü erkek, %43.7 (n= 199)'si kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 52.22 ± 16.70 (medyan= 55, min= 18, maks= 92) yıl idi. Erkek hastaların yaş ortalamaları 50.78 ± 16.42 (medyan= 54, min= 18, maks= 84) yıl, kadın hastaların yaş ortalamaları 54.08 ± 16.91 (medyan= 56, min= 20, maks= 92) yıl idi. Her iki cinsiyet grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0.070$).

Çalışmada yer alan hastaların %58.4 (n= 266)'ü yoğun bakımda, %3.7 (n= 17)'si yanık ünitesi, %37.8 (n= 172)'i ise servislerde izlenmiştir. Hastaların kliniklere göre dağılımı incelendiğinde %23.5 genel cerrahi yoğun bakım ünitesi, %10.5 dahiliye yoğun bakım ünitesi, %9.9 genel cerrahi servis ve %9.9 oranla onkoloji servisi kandidemili hasta popülasyonunun en sık görüldüğü kliniklerdi. Hastaların altta yatan hastalıkları Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmada kandidemi etkeni olarak en sık %37.6 oranla *C. parapsilosis* izole edilmiştir. *C. albicans* %31.6 ve *C. tropicalis* %14.1 oranla hastanemiz erişkin hastalarda kandidemi ilişkili diğer sık etkenler olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Yıllara göre *C. albicans* ve NAK dağılımı incelendiğinde, NAK türleri *C. albicans*'a göre yüksek oranlarda idi. Yıllık NAK, *C. albicans* oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi ($p> 0.005$) (Şekil 1).

Çalışmada 455 kandida izolatında 11 yıllık antifungal direnç oranları flukonazol için %6, vorikonazol için %2.3, amfoterisin B için %1.8 idi. Ekinokandin duyarlılık testleri Ağustos 2012 tarihi itibarıyla çalışmaya başlanmış olup bu tarih itibarıyla izolatlarda kaspofungin direnç oranı %1.4, mikafungin direnç oranı %3 olarak izlendi. *C. albicans* ve NAK türleri arasında amfoterisin B ($p= 0.393$) ve kaspofungin direnç oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p> 0.05$). Non-albicans kandida türlerinde flukonazol ($p= 0.001$), flusitozin ($p= 0.021$), mikafungin ($p= 0.006$) ve vorikonazol ($p= 0.032$) direncinin, *C. albicans*'lardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda görüldüğü saptandı ($p< 0.05$) (Tablo 3).

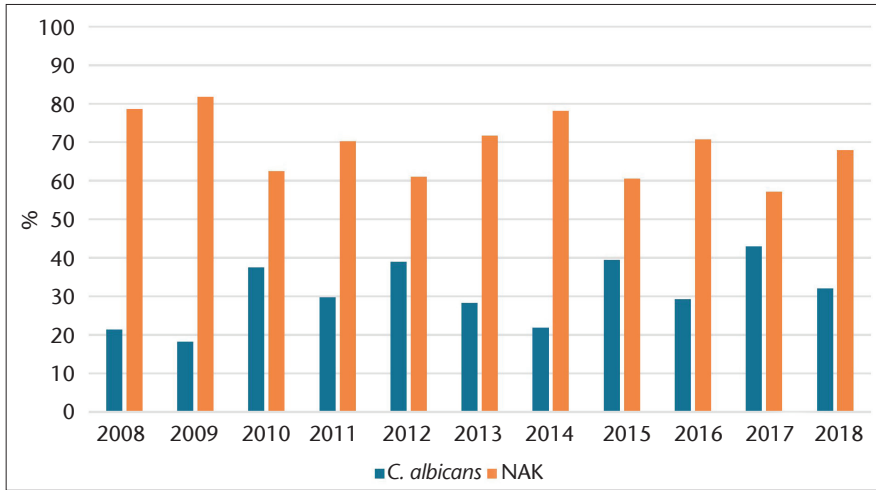
Kan kültüründen izole edilen kandida suşları arasında 2008-2013 yılları arasında flukonazol, kaspofungin ve amfoterisin B'ye direnç görülmezken 2014 yılından sonra, antifungal direnç oranlarında artış eğilimi olduğu gözlenmiştir (Şekil 2).

Tablo 1. Altta yatan hastalıkların incelenmesi

Altta Yatan Hastalıklar	Sayısı (n)	Yüzde (%)
Malign solid tümör	172	37.8
Akut karın	80	17.6
Böbrek yetmezliği	53	11.6
Diabetes mellitus	51	11.2
Hematolojik malignensi	48	10.5
Diğer nörolojik bozukluklar	43	9.5
Serebrovasküler olay	39	8.6
Diğer gastrointestinal sistem hastalıkları	31	6.8
Kronik akciğer hastalığı	28	6.2
Pankreas hastalıkları	27	5.9
Pnömoni	25	5.5
Safra kesesi hastalıkları	16	3.5
Gastrointestinal kanama	15	3.3
İmmün hastalıklar	14	3.1
Kalp yetmezliği	11	2.4
Solid organ nakli	3	0.7
Kemik iliği nakli	2	0.4

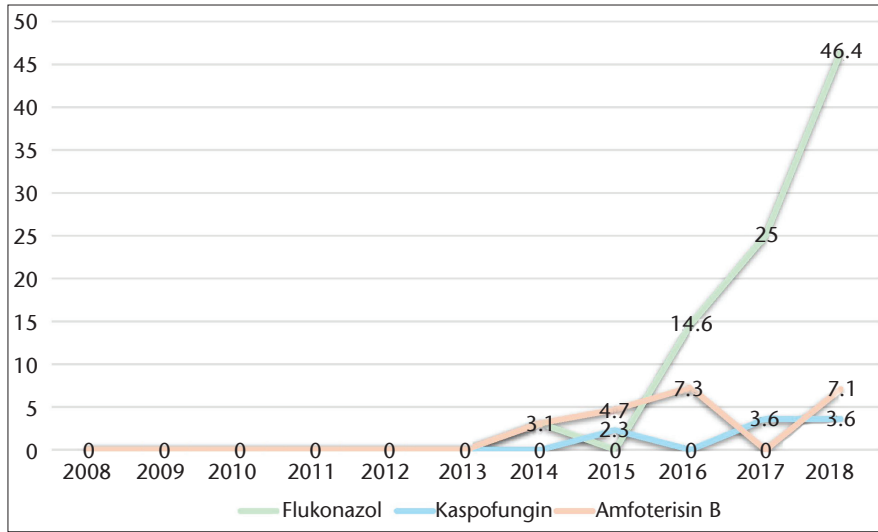
Tablo 2. Kan kültürlerinde izole edilen *Candida* türleri

İzole Edilen Türler	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
<i>C. parapsilosis</i>	171	37.6
<i>C. albicans</i>	144	31.6
<i>Candida tropicalis</i>	64	14.1
<i>C. glabrata</i>	31	6.8
<i>Candida famata</i>	10	2.2
<i>Candida krusei</i>	7	1.5
<i>Candida lusitanae</i>	7	1.5
<i>Candida spp.</i>	6	1.3
<i>Candida ciferrii</i>	4	0.9
<i>Candida dubliniensis</i>	4	0.9
<i>Candida kefyr</i>	3	0.7
<i>Candida sphaerica</i>	2	0.4
<i>Candida pelliculosa</i>	2	0.4
Toplam	455	100

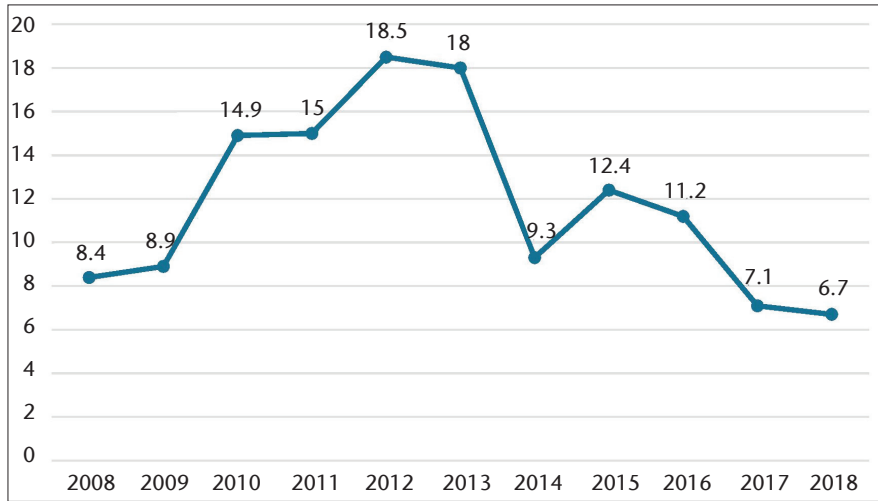
Şekil 1. *C. albicans* ve NAK türlerinin yıllara göre dağılımı.**Tablo 3. *Candida* türlerinin antifungal direnç oranları**

	<i>C. albicans</i> (n= 144)	NAK (n= 311)	Toplam (n= 455)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Flukonazol	3 (2.1)	24 (7.9)	27 (6.0)	0.001
Mikafungin	1 (1.9)	3 (3.6)	4 (3.0)	0.006
Flusitozin	0 (0.0)	11 (3.9)	11 (2.7)	0.021
Vorikonazole	1 (0.7)	9 (3.0)	10 (2.3)	0.032
Kaspofungin	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.4)	0.275
Amfoterisin B	4 (2.8)	4 (1.3)	8 (1.8)	0.393

* Ki-kare, Fisher'in kesin testi.



Şekil 2. Kandida izolatlarında yıllara göre antifungal direnç.



Şekil 3. Yıllara göre kandidemi insidansı (10.000'de).

Çalışmaya dahil edilen servis ve yoğun bakım ünitesinde takipli erişkin hastalarda kandidemi insidansı 10.000 yatan hastada 11.6 bulunmuştur. Yıllık kandidemi insidans değişimi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Hastaların %80.7 (n= 367)'sinde ikiden fazla kombine antibiyotik, %14 (n= 58)'ünde tek antibiyotik kullanımı olduğu, %5.3 (n= 24)'ünün ise antibiyoterapi almadığı tespit edilmiştir. Otuz dört (%7.5) hastada ise kandidemi öncesinde antifungal kullanımı olduğu (27 hasta flukonazol, iki hasta vorikonazol, iki hasta kaspofungin, bir hasta posakonazol, bir hasta anidulafungin ve bir hasta mikafungin) görülmüştür.

Hastaneye yatış ile kan kültüründe kandida üremesi arasındaki ortalama süre 31.00 ± 40.27 (medyan= 22, min-maks= 2-332) gün bulunmuştur. Hastane yatışıyla kandidemi gelişimi arasındaki medyan sürenin yoğun bakımda takipli hastalarda [medyan 21 (3-332) gün], serviste izlenen hastalara [medyan 25 (2-332) gün] göre istatistiksel olarak daha kısa olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Hastaların 201'i eksitus olmuş, 253 hasta iyileşmiş, bir kişi ise başka bir hastaneye yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle sevk edilmiştir. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin diğer nedenlere bağlı ölüm risk faktörlerinden bağımsız olarak irdelenebil-

mesi için hesaplamalar 30 günden sonra kaybedilen hasta sayısı (n= 34) çıkarılarak 167 (%36.7) hasta üzerinden yapılmıştır. *C. albicans* izole edilen hastaların %45.8 (n= 66)'i, NAK izole edilen hastaların %32.5 (n= 101)'i eksitus ile sonuçlanmıştır. Buna göre *C. albicans*'ın, NAK türlerine kıyasla mortalitesi istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p= 0.006).

Kan kültüründe etkenin saptandığı gün itibarıyla ortalama ölüm süresi 10.66 ± 8.15 (medyan= 9, min= 1-maks= 30) gün olarak tespit edilmiştir. *C. albicans* izole edilen grupta [medyan= 7.5 (1-30) gün] yer alan hastaların ölüm süresinin, NAK izole edilen hastalara [medyan= 9 (1-30) gün] göre anlamlı kısa olduğu gözlenmiştir (p< 0.05).

Yüz doksan dokuz kadın hastanın %37.7 (n= 75)'si, 256 erkek hastanın ise %35.9 (n= 92)'u eksitus olmuştur. Cinsiyetler arasında mortalite açısından istatistiksel farklılık izlenmemiştir (p= 0.701). Mortaliteyle sonuçlanan hastalarda medyan yaş 57 (19-92) yıl iken sağ kalanlarda 51 (18-92) yıl bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p= 0.001).

Tek değişkenli analizde olası risk faktörlerinin mortaliteyle ilişkisi Tablo 4'te değerlendirildi. Hemodiyaliz, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, karaciğer yetmezliği, yanık, kolostomi varlığında istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksek mortalite gözlenmiştir (p< 0.05).

Tablo 4. Altta yatan durumlar ile mortalite arasındaki ilişki (n= 455)

Risk Faktörü	Eksitus	Sağkalım	Toplam	p*
	n (%)	n (%)		
Hemodiyaliz	24 (14.4)	16 (5.6)	40	<0.001
Endotrakeal entübasyon	65 (38.9)	56 (19.4)	121	<0.001
Mekanik ventilasyon	68 (40.7)	59 (20.5)	127	<0.001
Karaciğer yetmezliği	9 (5.4)	5 (1.7)	14	0.030
Yanık	2 (1.2)	15 (5.2)	17	0.038
Kolostomi	17 (10.2)	49 (17.0)	66	0.046
Eksternal safra drenajı	7 (4.2)	4 (7.0)	11	0.062
Yabancı cisim	4 (2.4)	1 (0.3)	5	0.063
Antibiyoterapi kullanımı	162 (97.0)	269 (93.4)	431	0.097
Nazogastrik sonda	77 (46.1)	111 (38.5)	188	0.114
Ameliyat dreni	13 (7.8)	36 (12.5)	49	0.118
Parasentez	4 (2.4)	2 (0.7)	6	0.125
Nötropeni	28 (16.8)	34 (11.8)	62	0.137
Santral venöz kateter	119 (71.3)	187 (64.9)	306	0.166
Böbrek yetmezliği	23 (13.8)	28 (9.7)	51	0.187
Göğüs tüpü	4 (2.4)	14 (4.9)	18	0.193
Perkütan endoskopik gastrektomi	13 (7.8)	14 (4.9)	27	0.203
Kalıcı santral kateter	10 (6)	10 (3.5)	20	0.207
Diyabet	20 (12)	25 (8.7)	45	0.256
Endoskopi	9 (5.4)	22 (7.6)	31	0.359
İnternal juguler kateter	2 (1.2)	7 (2.4)	9	0.363
Kolonoskopi	3 (1.8)	9 (3.1)	12	0.394
Subklavyen kateter	1 (0.6)	5 (1.7)	6	0.422
Torasentez	1 (0.6)	5 (1.7)	6	0.422
Ventriküler şant	1 (0.6)	5 (1.7)	6	0.422
Travma	6 (3.6)	15 (5.2)	21	0.429

Tablo 4. Altta yatan durumlar ile mortalite arasındaki ilişki (n= 455) (devamı)

Risk Faktörü	Eksitus	Sağkalım	Toplam	p*
	n (%)	n (%)		
Total parenteral nutrisyon	48 (28.7)	93 (32.3)	141	0.430
Üriner kateter	127 (76)	210 (72.9)	337	0.463
Biyopsi	2 (1.2)	6 (2.1)	8	0.488
Nefrostomi	2 (1.2)	6 (2.1)	8	0.488
Malignensi	77 (46.1)	125 (43.4)	202	0.576
Bronkoskopi	1 (0.6)	1 (0.3)	2	0.600
Transfüzyon	92 (55.1)	152 (52.8)	244	0.634
Femoral venöz kateter	10 (6)	19 (6.6)	29	0.798
Trakeotomi	15 (9)	24 (8.3)	39	0.812
Port	13 (7.8)	24 (8.3)	37	0.836
İmmüsupresyon	40 (24)	71 (24.7)	111	0.867
H ₂ reseptör blokleri	84 (50.3)	147 (51.0)	231	0.879
İnternal safra drenajı	3 (1.8)	5 (1.7)	8	0.962
Sistoskopi	0 (0)	1 (0.3)	1	1.000

* Ki-kare, Fisher'in kesin testi.

Tablo 5. Risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi Binary lojistik regresyon analizi sonuçları

	B	SE	Wald	df	p	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı EXP (B)	
							Alt sınır	Üst Sınır
Hemodiyaliz	.529	.341	2.409	1	.121	1.697	.870	3.310
Endotrakeal entübasyon	-.375	.306	1.505	1	.220	.687	.377	1.251
Mekanik ventilasyon	1.059	1.101	.924	1	.336	2.883	.333	24.969
Karaciğer yetmezliği	.815	1.169	.486	1	.486	2.259	.229	22.334
Yanık	-1.609	1.789	.809	1	.368	.200	.006	6.664
Kolostomi	-.293	.322	.831	1	.362	.746	.397	1.401
Sabit	-.613	.940	.426	1	.514	.542		

B: Regresyon katsayısı, SE: Standart hata, Wald: Wald istatistiği, df: Serbestlik derecesi.

Tek değişkenli analiz sonucunda $p < 0.05$ olan risk faktörleri Binary lojistik regresyon analiziyle tekrar değerlendirildi. Çoklu regresyon analizinde; hemodiyaliz, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, karaciğer yetmezliği, yanık ve kolostomi değişkenlerinin, bağımsız risk faktörü olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Çalışmada kandidemiyle takipli 455 hastadan 52 (%11.4)'sinin herhangi bir antifungal tedavi almadığı görülmüştür. Tedavi alan hastalarda mortalite %33 (n= 133) iken, antifungal tedavi almayan hasta grubunda mortalite %65.4 (n= 34) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.0001$).

TARTIŞMA

Kandidemi, mortalitesi yüksek, yaşamı tehdit eden hızlı seyirli bir hastalıktır. Modern tıp ve cerrahi prosedürlerdeki gelişmeler, çeşitli hasta popülasyonlarında kandidemi riskini artırmıştır. Kandidemide hastanede kalış süresi genellikle uzar ve hastane yatış maliyeti yüksektir. Küresel kandidiyaz insidansı yıllık 750.000 vaka (100.000 kişi başına 2.1 ile 21 vaka), ilişkili kaba ölüm oranı %40'ın üzerinde ve kişi başı maliyeti ~46.000 dolar olarak tahmin edilmiştir^[9,10].

İnvaziv kandidiyaz ile ilgili yapılan çalışmalarda yaş ortalaması bölgesel farklılık göstermekle birlikte, 56-67 yaş arasında değişmektedir^[11-15].

Bassetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %58'i erkek, %73'ü 60 yaşın üzerinde ve yaş ortalaması 67 ± 20 yıl olarak bildirilmiştir^[11]. Strollo ve arkadaşları 2002-2012 yılları arasında ABD nüfusunun %81'ini oluşturan 33 eyaleti kapsayan bir çalışmada; 65 yaş üstü kişiler ve bu grup içinde de erkekleri invaziv kandidiyaz açısından en yüksek risk grubu olarak belirtmiştir^[10]. Kolak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kandidemili hastaların %59.8'i erkek, %33.3'ü 65 yaşın üzerinde izlenmiştir^[12]. Bu çalışmada ise kandidemi tanısıyla takipli hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalara göre düşüktü ve 52.22 ± 16.70 yıl idi. Kandidemi tanısıyla takipli kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Diğer çalışmalarda olduğu gibi erkek hasta oranı bu çalışmada da yüksek (%56.3) saptandı.

Bassetti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kandidemi epizodunu 1000 başvuruda 0.79 olarak saptamıştır^[11]. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında ise Sarı ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde, nütropeni olmayan hastalarda yaptıkları bir yıllık retrospektif olgu kontrol çalışmasında kandidemi insidansını 1000 hastada 15.2; Kolak ve arkadaşları yoğun bakım ve servislerdeki erişkin hastalarda 1000 başvuruda 1.22; Koçak ve arkadaşları erişkin hastalarda 2008 yılı için 10.000 hastada 16.8; Kerget ve arkadaşları bir yıllık yoğun bakım takibinde 10.000 hasta gününde 15.87 olarak tespit etmişlerdir^[12,16-18]. Bu çalışmada ise ülkemizdeki diğer çalışmalara benzer şekilde servis ve yoğun bakım ünitesinde takipli erişkin hastalarda kandidemi insidansı 10.000 başvuruda 11.6 bulunmuştur.

Küresel olarak *C. albicans*'ın hala invaziv kandidiyazda en sık etken olduğu bildirilmektedir^[7,19,20]. Finlandiya'da 10 yıllık retrospektif bir çalışmada %60.4 oranla *C. albicans* erişkin hastalarda kandidemi ilişkili en sık etken iken, onu %21.5 oranında *C. glabrata* susları izlemiştir. Çalışma süresi boyunca tür dağılımı önemli ölçüde değişmezken *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* suslarının sayısı istatistiksel açıdan anlamlı oranda olmasa da artış göstermiştir^[13]. Kerget ve arkadaşlarının bir yıllık retrospektif değerlendirmesinde, yoğun bakım ünitesinde takipli hastaların kan kültürlerinden izole edilen kandida ($n=30$) alt türlerinin dağılımı %43.3 *C. parapsilosis*, %40 *C. albicans*, %10 *C. glabrata*, %3.4 *C. tropicalis*, %3.3

C. krusei olarak tespit edilmiştir^[16]. Bu çalışmada ise tüm takip süreci boyunca NAK oranlarının *C. albicans*'tan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çok uluslu, bir antifungal duyarlılık surveyans çalışması olan SENTRY programında 2006-2016 yılları arasında flukonazol direnci; *C. albicans* izolatlarında %0.3, *C. glabrata*'da %8.1, *C. parapsilosis*'te %3.9, *C. tropicalis*'te %3.2 oranlarında tespit edilmiş, *C. krusei* flukonazole doğal dirençli olduğu düşünülerek listelenmemiştir. Flukonazole direncin, 1997-2014 yılları arasında *C. glabrata* (%8.6'dan %10.1'e) ve *C. tropicalis* (%2.5'ten %4.9'a) için bir artış gösterdiği, 2015-2016'da her iki tür için de hafif bir düşüş gösterdiği, bunun muhtemelen artan ekinokandin kullanımıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. En yüksek flukonazol direnç oranları Kuzey Amerika'da *C. glabrata* (%10.6) ve Asya-Pasifik bölgesinde *C. tropicalis*'te (%9.2) saptanmıştır. Kaspofungin direnci *C. albicans*'ta %0.1, *C. glabrata*'da %3.5, *C. parapsilosis*'te %0.0, *C. tropicalis*'te %0.7, *C. krusei*'de %1.7 tespit edilmiştir^[7]. Kılınçel ve arkadaşları tarafından yapılan, pediatrik hastaların da dahil edildiği bir çalışmada kan kültüründen izole edilen 81 kandida izolatının %7'si amfoterisin B'ye, %12'si vorikonazole, %11'i flukonazole, %19'u mikafungine dirençli olarak saptanmıştır^[21].

Ala Houhala ve arkadaşları flukonazol direncini *C. albicans*'ta %0.8, *C. glabrata*'da %66, *C. parapsilosis*'te %7.7; anidulafungin direncini *C. albicans* ve *C. glabrata*'da saptamazken, *C. parapsilosis* için %23.1, *C. tropicalis* için %12.5 bildirmiştir^[13]. Kolak ve arkadaşları *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında direnç saptamazken, *C. parapsilosis*'i %8.7 flukonazol, %4.35 vorikonazol, *C. tropicalis*'i %5.9 flukonazol %5.9 vorikonazol ve *C. krusei*'yi %100 flukonazol dirençli bildirmiştir^[12]. Pelit ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise flukonazole doğal dirençli olarak bilinen *C. krusei* susları haricinde, izole edilen susların tümü ($n=121$) flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve kaspofungine duyarlı olarak bulunmuştur. Üç *C. albicans* ve bir *C. kefir* olmak üzere dört (%3.4) sus amfoterisin B'ye orta duyarlı; üç *C. albicans* ve bir *C. kefir* olmak üzere dört (%3.4) sus ise amfoterisin B'ye dirençli olarak tespit edilmiştir^[22]. Zeng ve arkadaşları invaziv kandidiyazlı 243 hastayı retrospektif değerlendirdikleri bir çalışmada flukonazol direncini *C. albicans*

izolatlarında %20, *C. glabrata*'da %11, *C. tropicalis*'te %29.7, *C. parapsilosis*'te %20 vorikonazol direncini benzer oranlarda yüksek saptarken, amfoterisin B'ye dirençli izolat olmadığını belirtmişlerdir^[15]. Bu çalışmada ise kan kültüründe bulunan kandida izolatlarında %6 flukonazol, %3 mikafungin, %2.7 flusitozin, %2.3 vorikonazol, %1.8 amfoterisin B, %1.4 kaspofungin direnci saptandı. Yıllık flukonazol direnci 2014 yılından itibaren %3.1, %14.6, %25.0, %46.4 gibi belirgin oranlarda artma eğilimi göstermiştir.

Çalışmada hastane yatışıyla etken izolasyonu arasındaki ortalama süre 31.00 ± 40.27 gün idi. Yoğun bakımda izlenen hastalarda hastane yatışıyla kan kültüründe kandida izolasyonu arasındaki ortalama sürenin, serviste izlenen hastalara göre daha kısa olduğu gözlemlendi ($p = 0.004$). Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde bir hafta ve daha uzun süre kalan hastaların %80'inin kandida türleriyle kolonize olduğu ve kolonize hastaların ortalama %10'unda da invaziv hastalık geliştiği görülmüştür^[23,24].

Kandidemi gelişen birçok hastanın altta yatan bir veya birden fazla komorbiditesi vardır. Bu, kandida infeksiyonuna bağlı ölüm ile altta yatan ek patolojilere bağlı ölümler arasında ayırım yapmayı zorlaştırır. Genel olarak, kandidemiden kaynaklanan ölüm oranı, 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm olarak ifade edilir^[25]. Altta yatan koşullar ve septik şok varlığı gibi karıştırıcı durumlara bağlı olarak mortalite oranları birçok çalışmada değişmektedir. Kolak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kandidemi tanısıyla takipli erişkin hastalarda kaba mortalite %79.3; Ala-Houhala ve arkadaşları tarafından Finlandiya'da gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada bu oran %30.7; Bassetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İtalya'da bir üniversite hastanesinde ise 30 günlük mortalite %47.4 izlenmiştir^[11-13]. Çin'de üçüncü basamak bir yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidiyazis nedeniyle tedavi gören 243 hastada atfedilen mortalite oranı %12.3 bulunmuştur^[15]. Brezilya'da 16 hastane verilerini içeren çok merkezli bir süveyans çalışmasında kandidemili hastalarda kaba mortalite oranı %72, yoğun bakım ünitesi dışında bu oran %53 ve yoğun bakım ünitesi hastaları için %85 olarak saptanmıştır^[26]. Bu çalışmanın verilerine göre ise erişkin kandidemi vakalarında kandidemiye atfedilebilir mortalite %36.7 olarak saptanmıştır.

Mugueria ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde kandidemi tanısıyla takipli hastaları değerlendirmiş ve NAK türlerinde, antifungal direnç oranları yüksek olmamasına rağmen daha yüksek bir mortalite izlendiğini belirtmiştir^[27]. Dimoupolus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAK ($n = 20$) izole edilen hastalarda mortalite %90, *C. albicans* ($n = 36$) izole edilen hastalarda ise %52.8 saptanmış ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, NAK ile infeksiyon bağımsız olarak ölümle ilişkili değerlendirilmiştir^[28]. Koçak ve arkadaşlarının bir yıllık retrospektif olgu kontrol çalışmasında, kandidemi tanılı 38 hastada kaba mortalite %58, *C. albicans* izole edilen hastalarda %59 ($n = 13$), NAK izole edilen hastalarda %40.9 ($n = 9$) izlenmiştir^[18]. Playford ve arkadaşları yoğun bakım hastalarında yaptıkları bir çalışmada NAK izolatları ilişkili kandidemde 30 günlük mortaliteyi %53, *C. albicans* izolatlarında ise %41 olarak saptamıştır^[29]. Bu çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak *C. albicans* izole edilen hastalarda mortalite istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. *C. albicans* ile infekte 144 hastanın %45.8'i, NAK ile infekte 311 hastanın %32.5'i eksitus ile sonuçlanmıştır.

Koçak ve arkadaşları mortaliteyle ilişkili prognostik faktörleri değerlendirdiğinde antifungal tedaviye yanıtızlık, travma dışı altta yatan hastalık ve Charlson komorbidite indeksinin yüksek olmasını tek değişkenli analizde kötü prognostik kriterler olarak anlamlı bulunurken, çok değişkenli analizde bu faktörler anlamlı izlenmemiştir^[18]. Çalışmada kandidemi tanılı hastalarda altta yatan durumların mortaliteyle ilişkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde hemodiyaliz, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, kronik karaciğer hastalığı, yanık ve kolostomi varlığının mortalite ile ilişkili olduğu bulunurken, çoklu regresyon analizinde bağımsız olarak yeterli birer risk faktörü olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak kandidemi mortalitesi yüksek bir hastalık olmakla birlikte, etkin tedavide gecikme mortalite ile ilişkilidir^[30]. Tür dağılımı popülasyon, coğrafi bölge, risk faktörlerinden etkilenmektedir. Her geçen gün antifungal direnç oranlarında artma daha fazla rapor edilmekte bu durum antifungal tedavi sonuç eğilimlerini izlemeyi gerektirmektedir. Süveyans çalışmaları ve sonuçlarının klinisyenlerce bilinmesi, önleme

odaklı çalışmaların geliştirilmesi ve hastanın sonuçları çıkana kadar olan süreçte, başlanacak olan antifungal tedavilerin seçimi açısından hayat kurtarıcı olabilir.

TEŞEKKÜR

Hasta verilerinin toplanması aşamasındaki destekleri için Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşirelerine teşekkür ederiz. Bu makale Uzm. Dr. Nazlıgül Solmaz'ın "Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzlenen Kandidemi Vakalarında Risk Faktörleri, Kandida Tür Dağılımı ve Antifungal Duyarlılığın Yıllar İçindeki Değişiminin Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tezinden üretilmiştir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 38, Tarih: 06.12.2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FK, AC, YT, NS

Analiz/Yorum: FK, YT, AC, NS, SK

Veri Sağlama: FK, NS, FK, BK, ASİ, SK

Yazım: NS, FK, AC, ASİ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FK, NS, AC, ASİ, BK, YT

Onaylama: FK, AC, SK, BK, ASİ, DE, FK

KAYNAKLAR

1. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist* 2018;11:2321-33. <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>
2. Bays DJ, Jenkins EN, Lyman M, Chiller T, Strong N, Ostrosky-Zeichner L, et al. Epidemiology of invasive candidiasis. *Clin Epidemiol* 2024;16:549-66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S459600>
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
4. Tsay SV, Mu Y, Williams S, Epton E, Nadle J, Bamberg WM, et al. Burden of candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis* 2020;71:e449-e53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa193>
5. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in US hospitals. *N Engl J Med* 2018;379:1732-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801550>
6. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-67. <https://doi.org/10.1086/323759>
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S79-S94. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy358>
8. Benedict K, Jackson BR, Chiller T, Beer KD. Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2019;68:1791-7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy776>
9. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases - Estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017;3:E57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
10. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002-2012. *Emerg Infect Dis* 2016;23:7-13. <https://doi.org/10.3201/eid2301.161198>
11. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: A five year single centre study. *PLoS One* 2015;10:e0127534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127534>
12. Kolak ÇÇ, Erman Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Epidemiology of candidemia, antifungal susceptibilities of *Candida* species and their impact on mortality in adult patients admitted to Akdeniz University Hospital. *Klinik Derg* 2019;32:250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
13. Ala-Houhala M, Valkonen M, Kolho E, Friberg N, Anttila V. Clinical and microbiological factors associated with mortality in candidemia in adult patients 2007-2016. *Infect Dis* 2019;51:824-30. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1662941>
14. Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: A single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care* 2020;10:142. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00755-8>
15. Zeng Z, Tian G, Ding Y, Yang K, Liu J, Deng JJ. Surveillance study of the prevalence, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of invasive candidiasis in a tertiary teaching hospital in Southwest China. *BMC Infect Dis* 2019;19:939. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4588-9>
16. Kerget F, Karaşahin Ö, Çelik N, Kerget B, Yılmaz Sİ. Yoğun bakım ünitesinde hasta örneklerinden izole edilen kandida türlerinin ve kandidemi risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Derg* 2020;10:55-61. <https://doi.org/10.16919/bozoktip.636282>

17. Sarı S, Dal HC, Mungan İ, Tezcan B, Kazancı D, Turan S. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen, non-nötropenik kandidemi olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *JYBD* 2018;9:74-7.
18. Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD, Akata FJ. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:489-503.
19. Mencarini J, Mantengoli E, Tofani L, Riccobono E, Fornaini R, Bartalesi F, et al. Evaluation of candidemia and antifungal consumption in a large tertiary care Italian hospital over a 12-year period. *Infection* 2018;46:469-76. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1139-z>
20. Vasilyeva N, Raush E, Rudneva M, Bogomolova T, Taraskina A, Fang Y, et al. Etiology of invasive candidosis agents in Russia: A multicenter epidemiological survey. *Front Med* 2018;12:84-91. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0612-x>
21. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, Çalışkan E, Öksüz Ş, Öztürk CE ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2018;48:256-63.
22. Pelit S, Uzun MJ. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıkların araştırılması. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derg* 2016;7:49-52. <https://doi.org/10.5152/dchybd.2016.1050>
23. Eggimann P, Pittet DJ. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med* 2014;40:1429-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3355-z>
24. Eggimann P, Garbino J, Pittet DJ. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00801-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00801-6)
25. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:4-13. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>
26. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS One* 2016;11:e0146904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146909>
27. Muguercia HL, Serafín YR, Posada MdCH, Costa TH, Pérez DO. Behavior of candidemia in an intensive care unit. *Acta Med Cuba* 2013;14:7-13.
28. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008;106:523-9. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181607262>
29. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008;36:2034-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181760f42>
30. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ferit KUŞCU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye
E-posta: feritkusc@gmail.com