

İnvazif Kandida Enfeksiyonu

Gülşah ALTUN ¹, Tür kay AKBAŞ ², Dilek YEKENKURUL ³

ÖZ

Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan fungal enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Fungal enfeksiyonlarda en fazla saptanan etkenler kandida türleridir. Kandida enfeksiyonlarında en önemli risk faktörü, deri ve mukozaların kandida türleriyle kolonize olmasıdır. Vasküler ve üriner kateter uygulanması gibi invazif girişimler kolonizasyon ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İmmüno-supresif tedavi alımı, nötrofil ve lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, yoğun bakım ünitesinde yatışı olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme ve abdominal cerrahi de risk faktörlerindedir. Diğer enfeksiyonlardan ayırt edici semptom veya bulgusunun olmaması, kandida enfeksiyonlarının gözden kaçmasına ve geç tanı konulmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle klinik tanı için uygulanabilirliği kolay olan kandidanın kolonize olma indeksi, Ostrosky klinik tahmin kuralı ve kandida skorlaması sistemleri geliştirilmiştir. Kesin tanı için maya veya hif formlarının, kan veya doku kültürlerinde gösterilmesi gerekmektedir. Mortalite riski yüksek olan bu enfeksiyonlarda, erken müdahale ölüm oranını azaltmaktadır. Tedavi yöntemleri profilaktik, ampirik, preempitif ve hedefe yönelik tedavi olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda, enfeksiyonun gelişmemesi için uygulanan koruyucu tedavi yöntemi profilaktik tedavidir. Ampirik tedavi, nedeni açıklanamayan ateşi olan ve steril olmayan alanlarda kandida üremesi saptanan hastalarda uygulanan tedavi yöntemidir. Yüksek olası invazif kandidiyazis için şokta olan hastalarda preempitif tedavi uygulanırken, steril ortamlarda kandida invazyonu gösterilen durumlarda hedefe yönelik tedavi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kandidiyazis; kandidemi; kandida enfeksiyonu.

Invasive Candida Infection

ABSTRACT

The frequency of fungal infections, which are associated with high mortality and morbidity, is increasing. The most common agents in fungal infections are Candida species. The most important risk factor in Candida infections is colonization of the skin and mucous membranes with Candida species. Invasive interventions such as vascular and urinary catheterization increase the risk of colonization and infection. Immunosuppressive therapy, neutrophil and lymphocyte defects, phagocyte abnormalities, hospitalization in an intensive care unit, use of broad-spectrum antibiotics, mechanical ventilation, parenteral nutrition and abdominal surgery are also risk factors. The absence of distinguishing symptoms or signs from other infections causes candida infections to be overlooked and diagnosed late. For this reason, candida colonization index, Ostrosky clinical prediction rule and candida scoring systems, which are easy to apply for clinical diagnosis, have been developed. For definitive diagnosis, yeast or hyphae forms must be demonstrated in blood or tissue cultures. In these infections, which have a high risk of mortality, early intervention reduces the mortality rate. Treatment methods are divided into four groups as prophylactic, empirical, pre-emptive and targeted therapy. In patients with high risk for fungal infection, the preventive treatment method applied to prevent infection is prophylactic treatment. Empirical treatment is the treatment method applied in patients with unexplained fever and candida growth in non-sterile areas. For highly probable invasive candidiasis, preemptive treatment is applied in patients in shock, while targeted therapy is given in cases of candida invasion in sterile environments.

Keywords: Candidiasis; candidemia; candida infection.

1 Geyve Devlet Hastanesi Geyve/Sakarya, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D., Düzce, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji BD, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülşah ALTUN, e-mail: gulsahaltuntas11@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 25.12.2022

GİRİŞ

Fungal Enfeksiyonlar

Mortalite ve morbiditede önemli olan fungal enfeksiyonların sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Genellikle fırsatçı enfeksiyon olarak kendini göstermekte ve altta yatan ciddi hastalık varlığında tablo daha ağır seyretmektedir (1). Komplike ve ağır hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) insidans daha yüksek raporlanmaktadır. Yaşam süresinde uzama, cerrahi prosedürlerde gelişme, tedaviye yönelik uygulanan invazif girişimlerde çoğalma ve immünsüpresif tedavi ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranlarında artma fungal enfeksiyon sıklığındaki artışın nedenleri sayılmaktadır (2,3,4). Fungal enfeksiyonlarda en sık saptanan patojen kandida türleridir. İkinci sırada *Aspergillus* türleri gelmektedir (5). Kandida grubunda *Candida albicans*, küf mantarı grubunda ise *Aspergillus fumigatus* en sık görülen fungal enfeksiyon etkenlerdir (2).

Kandida Enfeksiyonları

Candida spp. 4-6 µm boyutunda hücre yapısı olup yuvarlak şeklinde ya da oval şekilli, hücre duvarı yapısında karbonhidrat ve kitin içeren maya hücreleridir. Hastane kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarında en sık izole edilen mantar cinsidir (6). Kandida türlerinin hepsi insanda hastalık oluşturmaz. Toplamda iki yüze yakın sayıda *Candida spp.* mevcut iken, sadece birkaç türü insanda hastalığa neden olmaktadır (9). Gastrointestinal kanalda sık izole edilen *Candida albicans* (*C. albicans*), en sık görülen kandida enfeksiyonu nedenidir (9). Bununla beraber azol grubu antifungal ilaçların sık kullanımıyla, azol dirençli non-albicans kandida türlerinin sıklığı da giderek artmaktadır (7,8). Bunlardan bazıları, *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida lusitanae* (*C. lusitanae*), ve *Candida zeylanoides* (*C. zeylanoides*)'dir (8). *Candida spp.*'nin insan florasındaki yerleşimi ve dağılımı, beslenme alışkanlıkları ve yaş gibi etkenler nedeniyle kişiden kişiye değişebilmektedir. Taze meyve ve tatlı yiyeceklerin tüketimi, antibiyotik kullanımı sindirim sistemindeki mantar sayısında artışa neden olmaktadır (9,10). Deri florasında nemin daha yoğun olduğu kasık, meme ve koltuk altı gibi katlanma bölgelerinde en çok *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* görülürken *C. krusei* ve *C. tropicalis* daha az oranda görülmektedir. *C. albicans* ise daha çok deri ile mukozaların birleşme yeri olan ağız çevresi, anorektal bölge ve genital bölge ile parmak aralarında izole edilmektedir. Ağız florasında %75 gibi yüksek bir oranda *C. albicans* bulunur. *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* ise diğer patojenler olarak sıralanır. Anorektal bölge ve dışkıda da *C. albicans* yüksek oranda bulunmaktadır; diğer görülen etkenler *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'dır. Gebe olmayan kadınların genitoüriner sistem florasında *C. albicans* %5-11 kadar bulunur. *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* ise daha az saptanan türlerdir. (10-12).

Fungal enfeksiyonlar endojen ve ekzojen olmak üzere iki yolla oluşmaktadır. Endojen enfeksiyonlar vücudun kendi florasından kaynaklanır ve genelde invazif işlemler sonrasında görülmektedir. Endojen kaynaklı fungal enfeksiyon gelişmesinde etkili iki önemli mekanizma mevcuttur.

a) *Candida spp.*'nin kolonizasyonu veya aşırı çoğalması: Normal sağlıklı bireyde cilt, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistemde normal flora üyesi olarak bulunan *Candida spp.*, uzun süreli antibiyoterapi alımı, ek ciddi ve kronik hastalık varlığı ve tekrarlayan gastrointestinal sisteme yönelik cerrahiler durumlarında, endojen flora bozulması ve değişikliklerine bağlı olarak mukoza yüzeylerine yerleşir ve çoğalır. Bunu enzim üretimi, doku tahribi, yayılma ve dokularda enflamasyon yanıtı izlemektedir. Hastanede yatan hastalarda, antibiyotik kullanımı total parenteral nütrisyon (TPN), invazif girişim gibi faktörlerin etkisiyle mukokütanoz yüzeylerin kandida ile kolonizasyonu daha sık (%80) görülmektedir (11). Florada yoğun bulunduğu, kolonizasyon gelişen hastalarda en sık saptanan kandida türü *C. albicans*'dir (12,13). *C. albicans* ve *C. tropicalis* adherens özelliği en fazla olan kandidalardır. Adherens özelliğinin *C. parapsilosis*'de görece daha düşük oranda bulunduğu; *C. guilliermondii*, *C. kefyr* ve *C. krusei*'de ise adherens özelliğinin olmadığı gözlemlenmiştir (14). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* slime faktör ile cam ve plastik yüzeylere yapışarak kolonizasyona ve nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır (15,16).

Histolojik olarak invazif kandida, yüzeysel ya da derin dokularda hifal yapıların gösterilmesiyle tanımlanmaktadır. Hifler, hifal hücre duvar proteini (hyphal cell wall proteins) sayesinde epitelyal hücrelere sıkıca bağlanarak invazyonu sağlamaktadır. Ayrıca fibronektin, laminin ve kollajen gibi integrinler aracılığı ile hücre dışı matrikse bağlanmaktadır. Hifler tarafından salgılanan proteinaz ve fosfolipaz enzimleri sayesinde epitel hücrelerine zarar verilir; oluşan hasar da invazyonu kolaylaştırmaktadır. Kandida türleri plastik yüzeylerde biyofilm oluşturabilmektedir. Biyofilm, kandidanın hücreye yapışmasını kolaylaştıran önemli bir virülans faktördür. Günümüzde yaşanan antifungal ilaç direnci kandida biyofilminin eradikasyonunu zorlaştırmaktadır (17).

b) *Mukokütanoz bariyerin bozulması*: İntravasküler veya üriner kateter takılmasına bağlı mukokütanoz bariyerin bozulduğu durumlarda gelişen kandida kolonizasyonudur; ilerleyen dönemlerde enfeksiyon gelişimine olanak sağlamaktadır. (18)

Ekzojen kaynaklı enfeksiyonlar, en sık YBÜ'lerde görev yapan sağlık çalışanlarının elleri ile bulaş sonucu gelişmektedir. Kontamine olmuş biyomateryaller ve sıvılar bulaş konusunda önemli sebepler olarak kabul edilmektedir. (12,18).

Etkenler

C. albicans en sık enfeksiyon nedenidir ve bunu sırasıyla *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. lusitanae* takip etmektedir (20). *C. albicans* flukonazole duyarlı olduğundan sağlık kurumlarında flukonazol tedavisinin daha sık kullanımı, non-albicans kandida türlerinin kolonizasyon sıklığını arttırmaktadır. YBÜ'lerde non-albicans türlerine bağlı enfeksiyonlar, ileri yaş ve solid tümörü olanlarda daha yüksek oranda

görülmektedir. Bunlar içerisinde *C. tropicalis* ve *C. krusei*'nin gastrointestinal kolonizasyon sıklığı daha fazladır ve invazif enfeksiyona yol açmaktadırlar (15,16). Hemodiyaliz uygulanan, abdominal cerrahi öyküsü olan veya diabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar sık görülmektedir. Enfeksiyon gelişme bile bu hastaların cerrahi yara ve üriner sistemlerinde *C. glabrata* kolonizasyon oranı yüksektir. *C. parapsilosis* ekzojen kaynaklı bir kandida türüdür, normal koşullarda vücutta bulunmaz iken katlanma bölgeleri gibi nemli olan yerlerde bulunma eğiliminde olur (21). Genelde santral ve üriner sistem kateterlerin takılması benzeri invazif işlemler uygulanan hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır. Gastrointestinal kanalda kolonize olabilir ve yenidoğanlarda enfeksiyonlara sebep olabilir (15,16,18,22).

Risk Faktörleri

Kandida enfeksiyonları için en önemli risk faktörü mukoza ve derinin kolonizasyonudur. Diğer önemli sebep ise intravasküler veya üriner sistem kateterleri gibi invazif girişimlerle hastanın doğal konak savunmasının bozulmasıdır (23,24). İmmünespresif tedavi alımı, nötrofil ve lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, yoğun bakım ünitesinde yatışı olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme ve abdominal cerrahi de risk faktörlerindedir. (25).

Günümüzde hematoloji klinikleri ve YBÜ'lerde invazif kandida enfeksiyonları sık görülmektedir. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II (Acute physiology and chronic health evaluation II- APACHE II) skorunun yüksek olması, böbrek yetmezliği, DM varlığı, geçirilmiş major abdominal cerrahiler, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral kateter kullanımı, TPN uygulanması ve immünespresif tedaviler YBÜ'de fungal enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir (Tablo 1) (26,27).

Klinik

İnvazif kandida enfeksiyonları, kandidemi ve sistemik kandidiyazis olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kandidemi, kan kültürlerinde *Candida spp*'nin üretilmesi ve buna klinik enfeksiyon bulgularının eşlik etmesidir. Sistemik kandidiyazis ise kan kültürlerinde *Candida spp*. üretilmesi durumundan bağımsız olarak organlarda histopatolojik veya kültür ile kandida varlığının gösterilmesidir (28). Kandidalar tüm sistem ve organları etkileyebilir; bu yüzden farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilirler. Bunlardan bazıları üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonu, kandidemi, pnömoni, peritonit, sinüzit ve endokardittir (18,29). İnvazif kandida enfeksiyonunda sık görülen bulgular: hipertermi veya hipotermi, hiperventilasyon, taşikardi, tansiyon düşüklüğü, deri lezyonları ve bilinç değişikliğidir. Kortikosteroid tedavisi alan ve APACHE II skoru yüksek olan yoğun bakım hastalarında, klinik belirti ve bulgular müphem olabileceğinden, ayırıcı tanıda daima kandida enfeksiyonu düşünülmelidir (30). Bilinç değişikliği genelde sistemik bir enfeksiyonun bulgusu olmakla beraber, kandidaya bağlı kranial septik embolilerde de görülebilmektedir. Santral sinir sisteminin kandida enfeksiyonları en sık AIDS'i olan hastalarda görülmektedir. Kandida disseminasyonuna bağlı gelişen

septik cilt lezyonları, eritemli ve makronodüler lezyonlar şeklindedir. Bazı hastalarda purpura fulminans benzeri lezyonlar da gelişebilmektedir (31). Sistemik kandidiyazisde çoklu organ tutulumları olabilmektedir. Özellikle YBÜ'lerde kliniği kötüleşen ve akut organ yetmezliği gelişen hastalarda sistemik kandidemi mutlaka akla getirilmelidir (32). İnvazif kateter girişi olup sepsis gelişen hastalarda, kateter kaynaklı kandida enfeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Dissemine kandidemide en sık tutulan organlar beyin, böbrek, kalp, göz ve cilttir (33).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde fungal enfeksiyon riskini arttıran faktörler (25,26)

| |
|---|
| 1. Sistemik konak savunmasının bozulması |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid kullanımı • Nötrofil sayısında düşüklük • Sitotoksik ilaca maruziyet ile mukozanın bütünlüğünün bozulması • Diabetes mellitus • Son dönem böbrek yetmezliği • Kemoterapi • Yanık |
| 2. İnvazif işlemler |
| <ul style="list-style-type: none"> • Santral damar içi kateter • Cerrahi uygulama (Özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi) • Hemodiyaliz • Endotrakeal tüp • Üriner kateter |
| 3. Gastrointestinal sistemde yerleşme |
| <ul style="list-style-type: none"> • Geniş spektrumlu antibiyoterapi • Anti asit ve/veya H₂ reseptör blokajı yapan ilaç kullanımı • İleus |
| 4. Yüksek APACHE II skoru |
| 5. Total parenteral beslenme |
| 6. Mekanik ventilasyon |
| 7. Transplantasyon |
| 8. Ağır akut pankreatit |
| 9. Uzun süreli hastane yatışı |
| 10. <i>Candida spp</i> . kolonizasyonu (aksilla, orofarinks, meme altı) |
| 11. Yenidoğan |
| <ul style="list-style-type: none"> • Prematürite • Düşük doğum ağırlığı • Düşük Apgar (Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration) skoru • Şok • Gastrointestinal hastalık (Hirschsprung hastalığı, nekrotizan enterokolit v.b.) |
| 12. Konjenital malformasyonlar (Konjenital pnömoni ve gastrointestinal sistemdeki bozuklukları ilgilendiren malformasyonlar) |

Son zamanlarda yoğun bakım hastalarında kandidüri oranları (%19-44) giderek artmaktadır (34). Kandidürde en sık saptanan etkenler *C. albicans* ile *C. glabrata*'dır. Kadın cinsiyet, ilerleyen yaş, diyabetes mellitus varlığı, üriner sistem kateteri varlığı, immün sistemi baskılayan ilaç kullanımı, kortikosteroid kullanımı, TPN ve mekanik ventilasyon kandidüri riskini artıran faktörlerdir (12,18,34). YBÜ'de takibi yapılan vakaların çoğunda orofarinks ve solunum yolunda kandida kolonizedir. Birçok çalışmada hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj kültürlerinden saptanan *Candida spp.*'lerin pnömoni tanısı koymada özgülüğü çok düşük saptanmıştır. Nadiren nütropenik olan kanser hastalarında kandida pnömoniyeye neden olmaktadır (6). *Candida spp.* enfeksiyonları YBÜ'lerde sıklık sırasına göre dördüncü sırada olan enfeksiyon türü olup, mortalite oranı %40'lardadır. Tanının geç konulmasına bağlı olarak antifungal tedavilerin geç başlanması mortaliteyi arttıran en önemli sebeptir (34,35). *C. albicans* dışı türlerde mortalite oranı daha yüksektir; bunlar içerisinde ise en fazla *C. glabrata* ilişkili enfeksiyonlarda ölüm görülmektedir (24).

Risk Skoru Hesaplama

İnvazif kandidiyazis tanı zorluğu sebebiyle mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Bu sebeple erken tanı konulması tedavi açısından önemli bir yere sahiptir. Hastaların kültür sonuçlarının geç çıkması, tedavide gecikmelere sebep olabilmektedir (8). Risk faktörlerinin varlığının önceden belirlenmesi, enfeksiyonun gelişebileceği hasta gruplarının daha erken saptanmasını sağlayarak, tedavinin erken başlanmasına yardımcı olacaktır (27). Kolonizasyonun erken belirlenmesi için kolonizasyon indeksi ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (28).

1. Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ): Art arda iki gün veya daha fazla gün süresince, aynı bölgeden veya farklı bölgelerden alınan kültürlerden üç ya da daha fazlasında kandida üremesi durumudur. Kan kültüründen başka kültür sonucu pozitif gelen bölge sayısının, kültür tetkiki uygulanan örnek sayısına oranı KKİ'ni verir. $KKİ \geq 0.5$ olması invazif kandidiyazis için önemli bir risk faktörüdür (36). Kandidal enfeksiyonlar için riskli olmayan hastalarda, kolonizasyonun taranması maliyet açısından etkin değildir. İş yükü, tetkiklerin pahalı olması, rutin uygulamadaki güçlük, cerrahi dışı hastalarda sınırlı bilginin varlığı ve maliyet olarak etkinliği ve yararı konusunda yeterli prospektif çalışmaların olmaması, KKİ hesaplanmasının dezavantajlarıdır (37). Kolonizasyon indeksinin negatif prediktif değeri (%100), pozitif prediktif değerinden (%66, özgülük %69.7 ve duyarlılık %64) daha yüksektir (55).

2. Kandida skoru: KKİ ile klinik risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesiyle oluşan skorlama sistemlerinden biri kandida skorudur. Leon ve arkadaşlarının nütropenik olmayan kritik hastalarda yaptığı bir çalışmada, hastalara invazif kandidaenfeksiyonu gelişim riski açısından puan verilmiştir. Bu hastalarda cerrahi girişim öyküsü, çoklu organ kolonizasyonu, ciddi sepsis ve TPN kullanım durumu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 2.5 puan

ve üzeri alan hastalarda, invazif kandidiyazis için duyarlılık %81, özgülük %74 saptanmıştır. Hastanın kandida skoru ≥ 2.5 ise invazif kandidiyazis riski yaklaşık 7-8 kat artmaktadır. Kandida skorunda TPN kullanımına 1 puan, cerrahi operasyon durumuna 1 puan, birden fazla bölgede kandidanın kolonize olmasına 1 puan ve ağır sepsisemi durumuna 2 puan olarak verilmiştir; bu puanlama sonucuna göre 2.5 değer ve üzeri anlamlı risk olarak kabul edilmektedir (1).

3. Ostrosky klinik tahmin kuralı: Ostrosky-Zeichner ve arkadaşlarının, 2890 kuşku veya kanıtlanmış invazif kandidiyazisi olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada, santral kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı majör kriterler; intravenöz beslenme solusyonu, renal replasman tedavisi, pankreas enfeksiyonu, cerrahi uygulama, mekanik ventilasyon, kortikosteroid tedavisi ve bağışıklık sistemi baskılayıcı tedavi varlığı ise minör kriterler olarak kandida enfeksiyonu açısından riskli bulunmuştur. Bu skorlamanın negatif prediktif değeri %99'dur (55).

Bu skorlamadaki parametreler (55):

- İntravenöz antibiyoterapi uygulanması 1.-3. günlerde veya
- Santral venöz kateter uygulaması 1.-3. günlerde
- ve aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması
 - ✓ İntravenöz beslenme solusyonu 1.-3. günlerde
 - ✓ Renal replasman tedavisi 1.-3. günlerde
 - ✓ Büyük cerrahi operasyon -7.-0. günlerde
 - ✓ Pankreas enfeksiyonu -7.-0. günlerde
 - ✓ Kortikosteroid kullanımı -7.- -3. günlerde
 - ✓ İmmünyüpresif tedavi kullanımı -7.- 0. günlerde

Tanı

Kandidemi tanısında ilk basamak klinik bulguların olduğu doku veya örneğin mikroskopik incelemesidir, ancak duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik incelemenin negatif olması kandida enfeksiyonunu ekarte ettirmez. İnvazif kandidiyazisde kan kültürü duyarlılığı %50'lerde, fakat son dönemlerdeki teknik gelişmelerle %70'lere yükselmiştir. Kan kültürünün negatif sonuçlanması, dolaşımda *Candida spp.* olmadığını yansıtabildiği gibi, kan kültürü için alınan örnekte canlı *Candida spp.* konsantrasyonunun yetersiz olduğuna, kandidemi olmaksızın derin yerleşimli kandidiyazisin kan dolaşımına aralıklı salınımına bağlı da olabilir (12). Steril olmayan bölgelerden alınan kültürler ise anlamlı değildir. Örneğin bronkoskopide alınan örneklerdeki üremeler çoğunlukla anlamsızdır; pnömoni bulgusu mevcut ise nadiren etken olarak kabul edilmektedir (12). Bu sebeple invazif kandidiyazis tanısında etkenin doku kültüründe üretilmesi ve maya/hif formlarının dokuda saptanması altın standarttır (11). İmmünojenik tetkikler de kandida enfeksiyonu tanısında kullanılabilir; serumda 1,3 β -D glukan tayini tanıda yardımcı olabilmektedir (38). Steril bölgelerden alınan klinik örneklerde *Candida spp.* DNA'sının real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

ile belirlenmesi de tanıda önemlidir (39). Normal konvansiyonel yöntemlerle mantarların tanımlanması uzun zaman almakta iken, matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi tekniği (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight massspectrometry, MALDI-TOF MS) ile daha kısa zamanda tür bazında tanımlama yapmak mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalarda maya tanımlanmasında MALDI-TOF MS'in başarı oranını %85-%100 arasında saptanmış olup özellikle kandida cinsi mantarlarda doğru saptama oranı çok yüksektir (40).

Konvansiyonel Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Mikroskopik inceleme: Hızlı ve ucuz olması sebebiyle tanıda kullanılan ilk yöntemdir, ancak duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik incelemenin negatif olması kandidemi enfeksiyonunu dışlamaz (41).

Kültür yöntemleri: Steril vücut bölgeleri ve kan dışındaki bölgelerden alınan kültür örneklerinin özgüllüğü düşüktür; kan kültürlerinin ise sadece %50-70'inde üreme saptanabilmektedir. Bu yüzden kandida üreme olmaması invazif kandidiyazisi dışlatmaz. Kültürlerde uzun inkübasyon süresi bir diğer önemli dezavantajdır (13,42,43).

Histopatolojik yöntemler: Derin dokunun histopatolojik incelenmesi kandidiyazisi tanısında altın standarttır. Ancak etkin tedavinin başlanmasını geciktirebilir ve bazı kritik hastalar histopatolojik doku örnekleri için gerekli doku örneklemeye işlemlerini kaldıramayabilirler (44).

İmmünolojik ve biyokimyasal yöntemler: Serumda kandida antikorlarının tayini indirekt hemaglutinasyon yöntemi ve indirekt germ tüp immünfloresan testi ile yapılmaktadır (38). Ancak yanlış pozitiflik ve negatiflik görülme sıklığının yüksek olması sebebiyle çok sınırlı kullanılmaktadır (38,44). Serumda galaktomannan tayini invazif kandidiyazisi tanısında diğer fungal enfeksiyonları ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır (38,45). Nötropeni olmayan hastalarda tanı değeri düşüktür; çünkü aspergillus türlerinin duvar yapısında bulunan galaktomannan salındıktan sonra, makrofajlar tarafından parçalanır. Mantar hücrelerinin duvar yapısında bulunan 1,3 beta D-glukan, tanıda kullanılan diğer bir belirteçtir. 1,3 beta D-glukan, patojen mayaların hücre duvarında bulunmaktadır. Pozitif saptanması invazif kandidiyazisi için spesifik değildir; ancak fungal enfeksiyon açısından şüphe uyandırır (23). Risk faktörleri bulunan hastalarda tarama amaçlı kullanılabilir, fakat 1,3 beta D-glukan bakteri yapısında da bulunduğu için bakteriyel ve fungal enfeksiyon ayırımı yaptırmaz (46). Bakteriyemi dışında albümin tedavisi ya da immünglobulin içeren tedavi kullanımı, diyaliz, glukan maddesi barındıran sargı bezleri kullanımı, fungal kolonizasyon, amoksisilin-klavulonik asit kullanımı, mukozit ve gastrointestinal hasar durumlarında yalancı pozitiflik görülebilmektedir (23).

Moleküler Yöntemler: PCR yöntemiyle fungal nükleik asit tespitiyle daha kısa sürede enfeksiyon tanısı konulabilmektedir. Spesifik tiplendirme yapılabilmesi ve ilaç direnci için bilgi vermesi diğer avantajlarıdır. Avni ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları metaanalizde, tam kandan yapılan PCR ile invazif kandidiyazisi tanısının duyarlılığı %95, özgüllüğü %92 olarak

raporlanmıştır (47). MALDI-TOF MS ile son zamanlarda mikroorganizma tanımlanmasında kullanılmaya başlanmış; yüksek duyarlılıklı, hızlı ve ucuz bir sistemdir (48,49). Geleneksel yöntemlerle kültürlerde üreyen maya mantarlarının saptanması günler almakta iken MALDI-TOF MS ile dakikalar içinde sonuç alınabilmektedir (40,49).

Tedavi

Antifungal tedavinin erken dönemde başlanması hastanın prognozu açısından önemli bir yere sahiptir. Septik şok hastalarında antifungal tedavinin her bir saat gecikmesinin mortalitede %12 artışa sebep olduğu gösterilmiştir (1). Antifungal tedavi yöntemleri dört grupta sınıflandırılmaktadır (27).

1. Profilaktik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından riskli olan, henüz semptomu olmayan hastalara invazif kandidiyazisi gelişmemesi için uygulanan tedavidir. Yoğun bakım ünitelerinde, yüksek riskli hastaları belirlemek zor olduğundan rutin kullanımı önerilmemektedir; fakat hematolojik malignitesi olan hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (50,51). Profilaktik tedavide en sık önerilen ajan flukonazoldür. Bazı çalışmalarda non-albicans kandida türlerinin sıklığının artışı sebebiyle ekinokandinlerin de profilaktik tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (52).

2. Ampirik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından riskli olan ve nedeni açıklanamayan ateşi olan hastalarda veya steril olmayan alanlarda kandida üremesi olduğunda, olası invazif kandidiyazisi durumlarında önerilen tedavi şeklidir. Özellikle açıklanamayan septik şok durumlarında ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Bu tedavide ilk tercih edilecek ilaç grubu ekinokandinlerdir. Herhangi bir zaman önce triazol tedavisi uygulanmamış, durumu kritik olmayan flukonazol direnci beklenmeyen hastalarda flukonazol de başlanabilir. Bu iki ajanında kontrendike olduğu durumlarda amfoterisin B kullanılabilir (53).

3. Preemptif Tedavi: Fungal enfeksiyonun dışlanmadığı klinik ve laboratuvar bulgular varlığı ve 1,3 β-D glukan pozitifliği ve yüksek kolonizasyon indeksi gibi invazif kandidiyazisi olasılığının yüksek olduğu durumlarda başlanan tedavi yöntemidir. (52)

4. Hedefe Yönelik Tedavi: Kandida üremesinin gösterildiği, invazif kandidiyazisi saptanmış olan hastalarda uygulanan tedavi şeklidir (54).

Tedavide Kullanılan Antifungaller

Tedavi seçiminde öncelikle bazı kandida türlerinin belirli antifungallere karşı doğal dirençli veya düşük duyarlı olabileceği bilinmelidir. Örneğin C. glabrata'da tedavi dozu ile ilişkili flukonazole direnç varken, C. lusitanae türünde amfoterisin B'ye karşı direnç olabileceği mutlaka bilinmelidir. C. krusei'nin flukonazole karşı doğal direnci mevcuttur. Kan kültüründe kandida üremesi durumunda dissemine kandidiyazisi akla getirilmelidir; hastada göz, cilt ve kalp tutulumu açısından araştırma yapılmalıdır. Son yıllarda özellikle yoğun bakımda, kandida riski yüksek hastalarda mümkün olduğunca erken dönemde ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Antifungal ajanlar dört gruba ayrılır. Ancak genel kabul görmüş rehber önerilerine göre, invazif kandida tedavisinde uygulanan üç ana antifungal grubunu triazol, poliyenler ve ekinokandinler oluşturmaktadır (Tablo 2).

Tedavide antifungal seçimi yaparken, etkenin duyarlılığı, epidemiyolojik sonuçlar, enfeksiyon bölgesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler, ilaç etkileşimi ve maliyet gibi faktörler gözden geçirilmelidir. Örneğin, azollerin kandida türü mantarlara karşı fungistatik etkileri var iken, ekinokandinler ve amfoterisin B'nin fungisid etkileri mevcuttur (55).

Tablo 2. İnvazif kandidiyazis tedavisinde kullanılan ajanlar (55).

| Triazol | Ekinokandinler | Poliyenler |
|-------------|----------------|-------------------------------------|
| Flukonazol | Kasopfungin | Amfoterisin B deoksikolat |
| İtrakonazol | Anidulafungin | Amfoterisin B kolloidal dispersiyon |
| Vorikonazol | Mikafungin | Amfoterisin B lipid kompleksi |
| Posakanazol | | Lipozomal amfoterisin B |

Kan kültüründe kandida üremesi olan, daha önce antifungal tedavi öyküsü olmayan ve organ disfonksiyonu bulunmayan stabil hastalarda flukonazol tedavisi (800 mg yükleme ve 400 mg/gün idame tedavisi) başlanıp ve kültürdeki duyarlılığa göre tedavinin devamı gözden geçirilebilir. Her hastaya ilk doz yükleme yapıp sonrasında idame olarak verilmelidir. Erişkinlerde doz ayarlaması kilodan bağımsız yapılır. Eğer kültür sonucu flukonazol dirençli bulunur ise (*C. krusei* gibi), duyarlılık sonucuna göre ekinokandinler, vorikonazol veya amfoterisin B seçenekleri kullanılmalıdır. Öncesinde triazol kullanma öyküsü olan ve kliniği kötü seyreden hastalarda ise ilk olarak ekinokandin başlanmalıdır. Klinik olarak düzelmeye sağlanır ve kültür sonucu flukonazol duyarlı bulunursa, flukonazol tedavisine geçilebilir. Klinik yanıtın iyi olmaması ve böbrek yetmezliği varlığında ekinokandin tedavisine devam edilmelidir. Kandidemi tedavisi planlanırken hastaların nötropeni varlığı mutlaka değerlendirilmelidir (55).

Nötropenik Olmayan Hastalarda Kandidemi Tedavisi
Nötropeni saptanmayan yetişkin yaştaki hasta grubunda kandidemi tedavisinde Alman Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Ekibi ve Hematoloji-Onkoloji Derneği [Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)] kılavuzuna göre; vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ve flukanazol tedavilerinin etkinliğinin benzer olması sebebiyle herhangi birinin tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan çalışmalar kandideminin tedavisinde en üstün tedavinin ekinokandinlerin olduğunu ortaya koymaktadır (24). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) kılavuzlarında ise azol grubu ilaçların daha az etkinliğe sahip olduğu, ekinokandinlerin daha öncelikli tercih edilmesi gerektiği görülmektedir (23,55). Ekinokandin grubunda yer alan kasopfungin, anidulafungin ve mikafunginin diğer tedavilerden daha etkili olmaları ve ilaç etkileşiminin daha az olması sebebiyle, kandidemi enfeksiyonunda ilk basamak tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Kasopfungin

yükleme dozu 70 mg, idame dozu 50 mg/gün'dür. Mikafungin uygulama dozu 100 mg/gün iken anidulafungin yükleme dozu 200 mg, idame dozu 100 mg/gün olarak önerilmektedir.(23). Her hastaya ilk doz yükleme yapıp sonrasında idame olarak verilmelidir. Erişkinlerde doz ayarlaması kilodan bağımsız yapılır.

Ağır enfeksiyon geçirmeyen ve flukonazole duyarlı kandida enfeksiyonlarında intravenöz veya ağızdan flukonazol tedavisi (yükleme, 12 mg/kg veya maksimum 800 mg; idame tedavisi, günde 6 mg/kg veya maksimum 400 mg) kullanılabilir. Vorikonazol 6 mg/kg (maksimum 400 mg) iki doz yükleme sonrasında, günde iki kez 3-4 mg/kg (maksimum 200-300 mg günde iki kez) idame dozunda verilebilir. Başlangıç tedavisi olarak, vorikonazolün flukonazolden daha üstün olduğuna dair bir veri saptanmamıştır(23).

C. krusei'nin sebep olduğu kandidemde, özellikli hastalarda ağızdan tedaviye geçiş aşamasında vorikonazol tedavisi tercih edilebilir. *C. glabrata* ilişkili enfeksiyonlarda vorikonazole veya flukonazole duyarlıysa bu iki tedaviden herhangi biri seçilebilir. Kandidemi tedavisinde oral itrakonazol tedavisi önerilmemektedir. Amfoterisin B preparatları, amfoterisin B deoksikolat (AmB-d), amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD), amfoterisin B lipid kompleks (ABLK) ve lipozomal amfoterisin B (LAmB) olarak sıralanmaktadır. Amfoterisin B, *C. lusitanae* haricinde diğer tüm kandida türlerine etkilidir ve günlük 3-5 mg/kg dozunda önerilmektedir (23,55). Ekinokandin veya LAmB tedavisi uygulanan hastalarda 5-7 gün sonra klinik durum stabil hale geldiyse, etken flukonazole hassas ise ve kültür sonuçlarında negatif sonuç elde edildiyse flukonazol tedavisine geçilebilir (23). Kandidemi tanısı alan hastaların hepsinde tedavi başladıktan sonraki ilk yedi gün içinde göz dibinin muayenesi, her gün veya iki günde bir kan kültürü takibi yapılması önerilmektedir. Yaygın kandida enfeksiyonu (hematojen yayılımı) olmayan hastalarda, kan kültüründe kandida negatifleştikten, semptom ve bulgular düzeldikten sonra, tedaviye 14 gün daha devam edilmelidir. Kandidemi kaynağı santral venöz kateter ise mutlaka kateter çıkarılmalıdır. Kateterin çıkarılmadığı özel durumlarda ise ekinokandin, LAmB veya ABLK kullanılabilir (23,55).

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Nötropenik hastaların tedavisi, nötropenik olmayan hastaların tedavisine benzer özellikler gösterir. Ekinokandin, amfoterisin B ve flukonazolün tedavi dozları da aynıdır (27). AGIHO ve DGHO kılavuzlarında ekinokandin tedavisi daha düşük kanıt seviyesinde başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Klinik olarak ağır olmayan hastalarda yüksek kanıt düzeyi olmamakla birlikte daha önce azol tedavisi uygulanmamışsa flukanazol tedavisi bu hastalara başlanabilir. (23). Kliniği stabil ve duyarlı etkenle enfekte olan hastalarda, kan kültürü negatifleşmiş ise nötropenin devam ettiği sürede oral vorikonazole geçilebilir (23). Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (European Conference on Infections in Leukaemia- ECIL) rehberine göre hematolojik hastalığa sahip kişilerde vorikonazol tedavisi orta kanıt düzeyinde önerilirken, diğer nötropenik olan hastalarda vorikonazol tedavisi daha yüksek kanıt düzeyinde önerilmektedir. ECIL, nötropenik

hasta gruplarında LAmB'nin ekinokandinlerle aynı seviyede emniyetli olduğunu raporlamıştır (56).

ECIL, *C. glabrata* enfeksiyonlarında hematolojik hastalığı olan veya olmayan tüm hastalarda, ekinokandinlerin daha etkili olduğu düşünmekte ve önermektedir. Hematolojik takip gerektiren hastalığı olanlarda, LAmB, ABLC ve ABCD eşit düzeyde kanıt seviyesine sahip olup ekinokandinlerden sonraki sırada yer almaktadır. *C. krusei* tedavisinde IDSA'ya göre ekinokandinler, LAmB veya vorikonazol tedavisi uygulanabilir. (23). ECIL'de hematolojik takip gerektiren hastalığı olanlarda, *C. krusei* tedavisinde sırasıyla ekinokandinler, LAmB, ABLC ve AmB-d tedavisini önerilmektedir. ECIL'de *C. parapsilosis* enfeksiyonlarında başlangıç tedavisinde flukonazol önerilirken, daha önce flukonazol tedavisi almış olanlarda ekinokandinler tavsiye edilmektedir (56).

Nötrofil sayısının düşük kalacağı öngörülen sürenin uzunluğu hastaların klinik izlemi ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Nötropeni olan dönemde gözde kandida enfeksiyonu bulguları daha düşük oranda görülür. Nötropeni düzeldikten sonra ilk yedi gün içinde oftalmik muayene tekrarlanmalıdır. Nötropeni süresinin daha fazla sürmesi bekleniyorsa, granülosit koloni stimüle eden faktör tedavisi uygulanabilir. Tedavi süresini belirleyen ve tüm hastalarda uygulanan durum, yaygın enfeksiyonu olmayan hastalarda, nötropenin düzelmesi ile eş zamanlı klinik bulgu ve semptomların da düzelmesinin beklenmesidir. Nötropenin düzelmesi sonrasında elde edilen negatif kan kültürlerinin ilkinden sonra, 14 gün daha tedavinin devam edilmesi uygun görülmüştür (23).

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: T.A.; Tasarım: G.A.; Literatür Taraması: G.A., T.A., D.Y.; Makale Yazımı: G.A., D.Y.; Eleştirel İnceleme: T.A., D.Y.

KAYNAKLAR

- Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R E, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 233-42.
- Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun O, editorler. *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2008.
- Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 87-9.
- Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent J-L. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 550-5.
- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21): 2323-9.
- Esen Ş. Yoğun bakımda fungal enfeksiyonlar. Arman D, Odabaşı Z, editorler. *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi* 2009: 125-35.
- Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Turk J Clin Lab*. 2017; 8(3): 85-90.
- Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 205.
- Topçu Willke A, Çerikcioğlu N, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:1797-809.
- Bilgehan H. *Candida*'ların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Tümbay E, editör. *Candida ve İnfeksiyonları*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:6. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986: 1-8.
- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220: 751-8.
- Akalın H. Nosokomial fungal enfeksiyonlar. Willke TA, Soyletir G, Doğanay M, editorler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 3*. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008: 616-24.
- Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1531-4.
- Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*. 1990; 33: 265-82.
- Wingard JR: Infections due to resistant *Candida* species in a patients with cancer who receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 49-53.
- Hong Nguyen M, James EP, Arthur JM, David CT: The changing face of candidemia: Emergence of non-candida albicans species and antifungal resistance. *Am J Med*. 1996; 100: 617-23.
- Seneviratne CJ, Jin L, Samaranyake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Dis*. 2008; 14(7): 582-90.
- Yucesoy M. Hastane enfeksiyonları ve funguslar. Yuca A, Cakır N, editorler. *Hastane İnfeksiyonları 2*. Baskı İzmir: İzmir Guven Kitabevi 2009: 228-37.
- Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 663-70.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4): 1829-35.
- Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015; 36(11): 657-68.
- Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 21.
- Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20: 485-506.
- Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent*. 2008; 32(2): 83-5.

25. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob.* 2009; 33(6): 554.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.035>
26. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EURO-BACT study. *Crit Care.* 2016; 20: 53.
27. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care.* 2016; 20(1): 125.
28. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 685-702.
29. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 292-9.
30. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 803-8.
31. Kayabaş U. Yoğun bakım unitelerinde fungal, viral, paraziter enfeksiyonlar ve yaklaşım. *Türkiye Klinikleri.* 2006; 2: 50-6.
32. Yalcın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun O, editorler. *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi.* 2006: 117-30.
33. Edwards JE. *Candida Species*. In: Mandell, Bennett, Dolin, editorler: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005: 2938-57.
34. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002; 17: 168-75.
35. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist, Edlund C. Invasive candidiasis in long term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40: 145-53.
36. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KR, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication Indian J Crit Care Med.* 2014; 18(10): 682-8.
37. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 730-7.
38. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses.* 2001; 44: 47-53.
39. Yalcın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun O (editorler). *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi* 2006: 117-30.
40. Van Veen SQ, Claas EC, Kuijper EJ. Highthroughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology *J Clin Microbiol.* 2010; 48(3): 900-7.
41. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 27-34.
42. Azap OK, Arslan H. Tanı yöntemleri. Arman D, editor. *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi* 2008; 19-26.
43. Cruciani M, Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1479-87.
44. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 465-84.
45. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 44-69.
46. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10: 882-5.
47. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(2): 665-70.
48. Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36: 380-407.
49. Yılmaz S, Duyan S, Artuk C, Diktaş H. Mikrobiyolojik tanılamada MALDI-TOF MS uygulamaları TAF preventive. *Medicine Bulletin.* 2014; 13: 421-6.
50. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules.* 2014; 19(1): 1085-119.
51. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with 60 suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(4): 1285-8.
52. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 97.
53. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12): 1739-46.
54. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002–2012. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(1): 7.
55. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID

guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.

56. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients Haematologica; 2017; 102(3): 433- 44.