

Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Epidemiological Characteristics and Risk Factors of Candidemia in Adult Patients in a Tertiary-Care Hospital

Bahar YENİGÜN KOÇAK, Figen KULOĞLU, Aygül DOĞAN ÇELİK, Filiz AKATA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.
Trakya University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Edirne, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 27.10.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 09.05.2011

ÖZET

Candida türleri, kan kültüründen en sık üretilen mikroorganizmalardan biridir ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Erişkin hastaların dahil edildiği bir yıllık dönemi kapsayan bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, hastanemizin kandidemi ile ilgili epidemiyolojik verilerinin, kandidemi gelişimi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. 1 Ocak-31 Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemize yatırılan 22.507 erişkin hastanın 38'inde (23'ü erkek; yaş aralığı: 17-82 yıl; ortalama yaş: 61.4 ± 13.5 yıl) kandidemi epizodu görülmüş ve kandidemi insidansı on binde 16.8 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ($n=36$; 22'si erkek; ortalama yaş: 60.9 ± 16.3 yıl) ise, aynı dönemde hastanemize başvuran, *Candida* enfeksiyonunu düşündürecek klinik belirti, bulguları olmayan ve kan kültürü negatif olgulardan seçilmiştir. Kandidemili olguların 36 (%95)'sı hastane kökenli enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. En sık izole edilen türlerin *C. albicans* (%55.2) ve *C. parapsilosis* (%28.9) olduğu izlenmiştir; en sık primer enfeksiyon kaynağı santral venöz kateter (%39) kullanımı olmuştur. *Candida* spp. izolasyon oranı en sık (13/38; %34.2) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda saptanmış; bunu Genel Cerrahi ($n=8$; %21) ve Göğüs Hastalıkları ($n=5$; %13) servisleri izlemiştir. Hasta ve kontrol grupları tek-değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, santral venöz kateter (SVK) kullanımı [Odds oranı (OO): 4.33; %95 güven aralığı (GA): 1.63-11.47, $p=0.003$] ve hastanede yatış süresi (OO: 0.97; %95 GA: 0.94-1.00, $p=0.01$) kandidemi gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise sadece SVK kullanımı (OO: 2.90; %95 GA: 1.04-8.11, $p=0.04$) bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Olguların başlangıç tedavisi intravenöz flukonazol ile yapılmış (ortalama tedavi süresi 13.2 ± 6.25 gün), üç olguda flukonazol sonrası basamak tedavisine geçilmiştir. Olgu serimizde toplam mortalite oranı %58 (22/38) olarak saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili prognostik faktörler irdelendiğinde; antifungal tedaviye yanıtızlık (OO: 0.23; %95 GA: 0.11-0.51, $p<0.001$), trav-

İletişim (Correspondence): Dr. Bahar Yenigün Koçak, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 284 235 7641/2837, **E-posta (E-mail):** baharyenigun@yahoo.com

ma dışı altta yatan hastalık (OO: 0.06; %95 GA: 0.003-1.24, $p=0.02$) ve Charlson komorbidite indeksinin yüksek olması (OO: 0.60; %95 GA: 0.38-0.93, $p=0.03$) tek-değişkenli analizde kötü prognostik kriterler olarak anlamlı bulunurken, çok-değişkenli analizde bu faktörler anlamlılığını yitirmiştir. *Charlson* indeksi ile tedaviye yanıt arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (tedaviye yanıt verenlerde ortalama 3.5 ± 1.9 , vermeyenlerde 4.8 ± 1.8 ; $p=0.03$). Sonuç olarak, santral venöz kateteri olan veya hastanede uzun süre yatan hastalarda kandidemi riskinin yüksek olduğu dikkate alındığında, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda tedaviye yanıtın güçleşeceği ve mortalitenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kandidemi; epidemiyoloji; risk faktörleri; mortalite.

ABSTRACT

Candida species which are currently the fourth most common cause of nosocomial bloodstream infections, are associated with a significant morbidity and mortality. The aim of this retrospective case-control study which included adult patients was to determine the epidemiology of candidemia and to evaluate risk factors for the development of candidemia and mortality at a tertiary-care education hospital over a 1-year period. A total of 38 candidemia cases (23 were male; age range: 17-82 yrs; mean age: 61.4 ± 13.5 years) were identified among 22,507 patients hospitalized during the study period (January 1-December 31, 2008) and the overall incidence was found as 16.8 per 10,000 hospital admissions. Control group ($n=36$; 22 were male; mean age: 60.9 ± 16.3 years) was selected among patients who had no signs and symptoms of candidemia and had negative blood cultures during the study period. Thirty-six (95%) patients with candidemia were identified as nosocomial infection. The most frequently isolated species were *C.albicans* (55.2%) and *C.parapsilosis* (28.9%) and the primarily identified origin of infection was central venous catheter use (39%). *Candida* spp. isolation was most frequent in patients hospitalized in intensive care units (13/38; 34.2%), followed by surgery ($n=8$; 21%) and chest diseases ($n=5$; 13). Univariate analysis revealed that presence of a central venous catheter [odds ratio (OR): 4.33; 95% confidence interval (CI): 1.63-11.47, $p=0.003$] and the length of hospitalization (OR: 0.97; CI: 0.94-1.00, $p=0.01$) were the most frequently associated factors with an increased risk of candidemia compared to controls. However, multivariate analysis exhibited presence of a central venous catheter (OR: 2.90; CI: 1.04-8.11, $p=0.04$) as the only independent risk factor for the development of candidemia. Therapy was initiated with intravenous fluconazole (mean duration of therapy 13.2 ± 6.25 days) and in three patients following fluconazol use step-up therapy was initiated. Total mortality rate was 58% (22/38) in our case series. Risk factors for mortality due to candidemia in the univariate analysis were detected as no response to antifungal treatment (OR: 0.23; CI: 0.11-0.51, $p<0.001$), underlying disease other than trauma (OR: 0.06; CI: 0.003-1.24, $p=0.02$), and high *Charlson* index (OR: 0.60; CI: 0.38-0.93, $p=0.03$), however those factors were not found significant by multivariate analysis. There was also a statistically significant correlation between *Charlson* index and treatment response (mean *Charlson* index was 3.5 ± 1.9 in therapy-respondered patients and 4.8 ± 1.8 in non-responders; $p=0.03$). Since the risk of developing candidemia was significantly higher in severely diseased patients using central venous catheter or with prolonged hospitalization, response to antifungal therapy may be insufficient, leading to higher mortality.

Key words: Candidemia; epidemiology; risk factors; mortality.

GİRİŞ

Yakın zamana kadar kanser veya organ nakli nedeniyle immün süpresif tedavi alan hastalarda gelişen enfeksiyonların etkeni olarak bilinen mantarlar, günümüzde değişik

hasta gruplarında giderek artan oranları nedeniyle önem kazanmaktadır. Son 20 yılda hastane kökenli mantar enfeksiyonlarında 2-12 kat artış görülmüştür¹. Bu enfeksiyonların %80'inin etkeni *Candida* türleri olup tüm hastane enfeksiyonlarının %5'inden sorumlu tutulmaktadır².

Kandidemiler invazif kandida enfeksiyonlarının %50-70'ini oluşturur. Amerika'da hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'una sebep olan *Candida* türleri, koagülaz-negatif stafilkokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sırayı almakta ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır^{2,3}. Kandidemi ve invazif kandidiyaza atfedilen mortalite oranları %10-49 arasında değişmektedir⁴.

Mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin iyi anlaşılması, korunma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, hastanemizin kandidemi ile ilgili epidemiyolojik verilerinin saptanması, kandidemi gelişimi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (TÜSAUM)'nde kandidemi olguları ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve epidemiyolojik değerlendirmenin yapılması amacıyla bir retrospektif olgu-kontrol çalışması planlandı. Çalışmaya, 1 Ocak 2008-31 Aralık 2008 tarihleri arasında ateş yüksekliği nedeniyle alınan kan kültürlerinde maya üremesi olan hastalar ile kontrol grubu olarak benzer özellikler gösteren ancak maya üremesi olmayan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu aynı dönemde hastanemize başvuran, *Candida* enfeksiyonu düşündürecek klinik belirti, bulguları olmayan ve kan kültürü negatif olgulardan seçildi. Olgu ve kontrol grubundaki hastalar yatış dönemi ve yatılan servis açısından eşleştirildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve elde edilen veriler değerlendirilmek üzere formlara aktarıldı.

Kandidemi gelişimi için risk oluşturan faktörlerin analizi, kandidemi gelişimine kadar olan süreçte elde edilen verilerden yola çıkılarak yapıldı. Kontrol grubu için ise hastanedeki yatış süresi boyunca toplanan verilerden risk analizi planlandı. Çalışmaya 17 yaş ve üstü erişkinler dahil edildi ve hastalar en az 30 gün süre ile izlendi.

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 12.02.2009 tarih, 03/04 karar no. ve 2008/144 protokol kodu ile alınan etik kurul onayı ile yapıldı.

Kandidemi ve Enfeksiyon Tipleri Tanımları

Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izoledi edilmesi kandidemi olarak tanımlandı. Her bir kandidemi epizodu hastane kökenli (hastaneye yatış tarihi ile pozitif kan kültürü tarihi arasındaki süre ≥ 48 saat olan hastalar), sağlık hizmeti ile ilişkili [hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme var ve şunlardan biri mevcut ise:

a. Son 30 gün içinde intravenöz tedavi, ayaktan kemoterapi ya da yara bakımı görmüş ya da hemodiyaliz uygulanmış olmak,

b. Son 90 gün içinde en az iki gün bir hastanede yatmış olmak,

c. Bakımevi ya da uzun süreli bakım kuruluşunda kalmak] ya da toplum kökenli (hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme olan hastalar) olarak sınıflandırıldı.

Bu sınıflamalar hastaneye yatış ve maya izolasyonu tarihi esas alınarak yapıldı.

Candida İzolasyonu

Çalışmada, 1 Ocak-31 Aralık 2008 döneminde TÜSAUM Merkez Laboratuvarında değerlendirilmeye alınan 14.188 kan kültürünün sonuçları irdelendi. Otomatize kan kültürü sisteminde (BacT/Alert, Organon Teknika, Durham, N.C) pozitif sinyal veren kültürler Gram boyamaya alındı ve maya görülen örneklerden kanlı agar besiyerine seyreltme ekimi yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üremenin saf olup olmadığı kontrol edildi ve saf maya üremesi olanlar için germ tüp testi uygulandı. Germ tüp oluşturan mayalar *C.albicans* olarak tanımlandı. Germ tüp oluşturmayanlar albicans-dışı *Candida* olarak kabul edildi ve konvansiyonel yöntemler [sabouraud dekstroz agar (SDA), sikloheksimidli SDA, Sabouraud buyyon, laktöz ve üreaz besiyerlerindeki biyokimyasal özellikleri, üreme özellikleri ve renk değişimleri], mısırozlu agarda blastospor oluşumu ve API 20C sisteminde karbonhidrat asimilasyonuna göre tanımlandı. Kandidemi saptanan hastaların kan kültürü dışındaki örnekleri de aynı işlemlere tabi tutuldu ve incelendi.

Potansiyel Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin analizi için kandidemi tanısından bir ay öncesine kadar olan süreçte olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri dikkate alındı. Risk analizi için; yaş, cins, *Charlson* indeksi (Tablo I), hastanede yatış süresi, antibiyoterapi ve bakteremi öyküsü, geçirilmiş operasyon, steroid kullanımı, kateter varlığı (santral ya da periferik venöz kateter, üretral kateter, abdominal kateter, toraks drenaj kateteri), nazogastrik ya da orotrakeal tüp kullanımı, parenteral beslenme, kan transfüzyonu, yoğun bakımda uzun süreli yatış (> 10 gün) ve kolostomi gibi faktörler değerlendirildi.

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı şu kriterlere göre konuldu⁵:

Tablo I. Charlson Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Ağırlıklı puan*
Miyokard infarktüsü; konjestif kalp yetmezliği; periferik vasküler hastalık; serebrovasküler hastalık; demans; kronik akciğer hastalığı; konnektif doku hastalığı; ülser; hafif karaciğer hastalığı; diabetes mellitus	1
Hemipleji; orta/ağır böbrek yetmezliği; diyabet (hedef organ hasarı +); neoplazi; lösemi/lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör; AIDS	6

* Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için bi puan eklenir (50-59: 1 puan, 60-69: 2 puan gibi).

1. Kateter ucu ve en az bir perkütan alınan kan örneği kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi,

2. Bir periferik venden ve bir kateterden alınan toplam iki kan kültüründe kantitatif kan kültürü (Kateterden alınan kandaki koloni sayısının, periferik venden alınan kandaki koloni sayısının en az üç katı olması) veya kan kültürünün pozitifleşme zamanı (Kateterden alınan kandaki mikroorganizmanın üreme zamanının, periferik venden alınan kandaki mikroorganizmanın üreme zamanından en az iki saat önce olması) kriterlerine uygun pozitiflik saptanması,

3. Semikantitatif yöntem ile (Maki yöntemi; kateterin 5 cm'lik distal uç kısmının steril koşullarda %5'lik koyun kanlı besiyerinin üzerine konarak ileri geri 4 kez sürülmesi ve 35°C'de 24-48 saat inkübasyon sonrası değerlendirme) kültürde > 15 koloni oluşturan ünite (cfu)'nin saptanması.

Prognostik Kriterler

Kandidemi grubunda tedavi sonuçları ve mortalite ile ilişkili faktörler değerlendirildi. Kan kültüründe *Candida* spp. üremesinden sonraki ilk 30 gün içinde gerçekleşen ölüm "mortalite" değerlendirilmesi için esas alındı. Karşılaştırma 30 günlük sağkalımı olan hastalar ile ölen hastalar arasında yapıldı. Mortalite ile ilişkili prognostik faktörler; yaş, cinsiyet, Charlson indeksi, altta yatan hastalık, primer enfeksiyon yeri, izole edilen *Candida* türü, ateş, laboratuvar değerleri (tam kan sayımı ve C-reaktif protein), antifungal tedaviye yanıt, antifungal dışında antibiyoterapi, santral venöz kateter (SVK), üretral kateter ve yoğun bakımda uzun süreli (> 10 gün) yatış olarak değerlendirildi.

Tedavi

Kandidemi tanıli hastalarda ampirik tedavi olarak, klinik özelliklerine göre flukonazol, amfoterisin B, kaspofungin ya da vorikonazol kullanıldı. Hemodinamik açıdan stabil ve başışıklığı baskılanmamış hastalarda ilk tercih edilen antifungal flukonazol idi. Hasta nötroopenik ve hemodinamik açıdan stabil değil ise flukonazol dışı ilaçlar tercih edildi. Ampirik tedaviye başlandıktan sonra, hastanın genel durumu, tedaviye yanıtı ve izole edilen *Candida* suşuna göre tedavinin devamına karar verildi. Tedavi süresi, negatif kan kültüründen itibaren genellikle 14 gün olarak uygulandı. Tedaviye yanıt, antifungal tedavinin sonlandığı gün değerlendirildi. *Candida* enfeksiyonuna ait belirti ve bulguların kaybolması ve kan kültürünün negatifleşmesi tedaviye yanıt olarak kabul edildi. Klinik belirti ve bulguların varlığı ya da kan kültürü pozitifliğinin devam etmesi ya da tedavi devam ederken hastanın ölümü, tedavi yanısızlığı olarak değerlendirildi. En az 24 saat aralıkla alınan iki kan kültür örneğinin negatif sonuç vermesi mikolojik eradikasyon olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Niceliksel sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

dı. Kategorik değişkenler ki-kare Fisher's exact test yöntemi ile değerlendirildi ve odds oranı ile %95 güven aralığı hesaplandı. Bütün anlamlılık testleri iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık için iki-yönlü analizde P değerinin < 0.05 olması kriter alındı.

Kandidemi için risk faktörlerini ve mortalite ile ilişkili prognostik kriterleri saptamak için tek-değişkenli analiz ile belirlenen faktörlere ($p < 0.10$) çok-değişkenli analiz (logistik regresyon metodu) uygulandı. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 12 aylık dönemde, tetkik ve tedavi amaçlı hastanemize yatırılan 22.507 erişkin hastadan 38'inde *Candida* spp. için en az bir pozitif kan kültürü sonucu tespit edilmiş ve kandidemi insidansı 2008 yılı için on binde 16.8 olarak belirlenmiştir. Bu 38 olgunun 36 (%95)'sı hastane kökenli, 1 (%2.5)'i sağlık hizmetleri ile ilişkili ve 1 (%2.5)'i toplum kökenli enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.

Kandidemi olgularının 23 (%60.5)'ü erkek olup, hastaların ortalama yaşı 61.4 ± 13.5 (17-82) yıldır. *Candida* spp. izolasyon oranı en sık (13/38; %34.2) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda saptanmış; bunu Genel Cerrahi (n= 8; %21), Göğüs Hastalıkları (n= 5; %13), Nöroloji (n= 4; %10.5) ve Enfeksiyon Hastalıkları (n= 4; %10.5) servisleri izlemiş; Kadın Hastalıkları ve Doğum, Hematoloji, Gastroenteroloji ve Plastik Cerrahi servislerinde ise birer hastada kandidemi belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede, hasta ve kontrol grupları arasında hastanede yatış süresi, SVK kullanma süresi, antibiyotik kullanma süresi ve mortalite oranı bakımından anlamlı fark saptanmış; ancak yaş, cins ve altta yatan hastalık açısından (Charlson indeksi) önemli bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo II).

Olguların 26 (%68.4)'sında SVK kullanımı mevcut olup, ortalama SVK kullanım süresi 24.8 ± 24.0 gündür. Ortalama kandidemi süresi (hastaneye yatıştan itibaren kandidemi tanısı alana kadar geçen süre) ise 29.0 ± 35.5 gün olarak izlenmiştir. Fungal sepsis saptanan hastaların %55.2 (21/38)'sinde *C.albicans* saptanmış; albicans-dışı *Candida* suşları (17/38; %44.8) arasında ise en sık izole edilen tür *C.parapsilosis* (%28.9) olmuştur (Tablo III).

Kateter kültürü gönderilen 26 hastanın 16 (%61.5)'sında maya üremesi saptanmış; bunların 7(%43.7)'si *C.albicans* olarak tanımlanırken, *C.parapsilosis* (n= 5; %31.2) yine ikinci sırayı almıştır (Tablo III).

İdrar kültürü gönderilen 38 hastadan 26 (%68.4)'sında idrar kateteri mevcut olup, idrar kültürü pozitifliği 10 (%26.3) hastada saptanmıştır (Tablo III). Endotrakeal aspirat materyali gönderilen 18 (%47.3) hastanın ise sadece 1 (%5.5)'inde kültür pozitifliği (*C.albicans*) tespit edilmiş, enfeksiyon odağının alt solunum yolundan (pnömoni) kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kandidemi saptanan 38 hastadan 22 (%57.9)'sinde enfeksiyon odağı belirlenirken diğer 16 (%42.1) hastada fungal sepsis kaynağı saptanamamıştır (Tablo III).

Tablo II. Kandidemili Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik	Kandidemi (n= 38)	Kontrol (n= 36)	p
Yaş (ortalama ± SS)	61.4 ± 13.5	60.9 ± 16.3	0.79
Cinsiyet, n (% erkek)	23 (60.5)	22 (61.1)	0.95
Hastane kökenli enfeksiyon, n (%)	36 (94.7)		
Enfeksiyon zamanı* (ortalama gün ± SS)	29.0 ± 35.5		
Altta yatan hastalık**, n (%)			
Solid tümör	10 (26.3)	5 (13.8)	0.29
Diabetes mellitus	6 (15.7)	4 (11.1)	0.73
Solid tümör + Diabetes mellitus	3 (7.8)	5 (13.8)	0.47
Travma	4 (10.5)	2 (5.5)	0.67
Diğer	3 (7.8)	3 (8.3)	1.00
Hastanede yatış süresi (ortalama gün ± SS)	30.9 ± 35.7	18.1 ± 13.4	0.01
Santral venöz kateter süresi*** (ortalama gün ± SS)	24.8 ± 24.0	12.5 ± 7.0	0.04
Antibiyotik kullanma süresi*** (ortalama gün ± SS)	19.4 ± 19.8	9.6 ± 6.4	0.008
Primer enfeksiyon yeri, n (%)			
Santral venöz kateter	15 (39.4)		
İdrar yolları	6 (15.7)		
Alt solunum yolları	1 (2.6)		
Bilinmeyen	16 (42.3)		
Charlson indeksi (ortalama ± SS)	4.0 ± 1.9	3.4 ± 2.0	0.22
Mortalite oranı (30 gün), n (%)	22 (57.8)	8 (22.2)	0.004

* Hastaneye yatış gününden ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen zamandır.
** On hastada birden fazla hastalık mevcuttur.
*** Kullanım başlangıcından ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen zamandır.

Kandidemi gelişimi ile ilgili olarak tek-değişkenli analiz sonucuna göre, irdelenen faktörlerden SVK kullanımı ($p= 0.003$) ve hastanede yatış süresi ($p= 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, diğer faktörler açısından gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir (Tablo IV). Çok-değişkenli logistik regresyon analizinde değerlendirilen beş faktör arasından ise sadece SVK kullanımının anlamlı olduğu saptanmıştır ($p= 0.04$) (Tablo IV).

Olguların 37'sine antifungal tedavi verilmiş, bir hasta kan kültürü alındıktan üç saat sonra öldüğü için antifungal tedaviye başlanamamıştır. Ortalama tedavi süresi 13.2 ± 6.25 (2-29) gün olarak belirlenmiştir. Olguların tamamında başlangıç tedavisi olarak intravenöz flukonazol kullanılmıştır. Üç olguda flukonazol sonrası basamak tedavisine geçilmiştir. Bir hastada flukonazol altında kan kültüründe üreme olması (*C.krusei*) üzerine klasik amfoterisin B tedavisine, diğer bir hematolojik malignitesi olan hastada özefageal kandidiyazis için flukonazol kullanılırken kan kültüründe üreme olması (*C.albicans*) nedeniyle kaspofungine geçilmiştir. Fungal endokardit tanılı bir hastada ise flukonazol altında üreme olması (*C.parapsilosis*) nedeniyle amfoterisin B tedavisine başlanmış, ancak bu tedavi altında kan üre/kreatinin düzeylerinin yükselmesi ve kan kültür pozitifliğinin devam

Tablo III. Kandidemi Olgularında Kültür Sonuçları ve Belirlenen Kandidemi Kaynağı

Örnekler ve izole edilen türler	Kültür pozitifliği n (%)	Enfeksiyon odağının belirlendiği hasta sayısı
Kan kültürü (n= 38)	38 (100.0)	22
<i>C.albicans</i>	21 (55.2)	
<i>C.parapsilosis</i>	11 (28.9)	
<i>Candida</i> spp.	3 (7.8)	
<i>C.glabrata</i>	1 (2.6)	
<i>C.krusei</i>	1 (2.6)	
<i>C.guilliermondii</i>	1 (2.6)	
Santral venöz kateter kültürü* (n= 26)	16 (61.5)	15
<i>C.albicans</i>	7 (43.7)	
<i>C.parapsilosis</i>	5 (31.2)	
<i>C.glabrata</i>	1 (6.2)	
<i>C.guilliermondii</i>	1 (6.2)	
Birden fazla**	2 (12.5)	
İdrar kültürü*** (n= 38)	10 (26.3)	6
<i>C.albicans</i>	5 (50.0)	
<i>C.parapsilosis</i>	3 (30.0)	
<i>Candida</i> spp.	1 (10.0)	
<i>C.guilliermondii</i>	1 (10.0)	
Endotrakeal aspirat (n= 18)	1 (5.5)	1
<i>C.albicans</i>	1 (100)	

* Üç hastada hem santral venöz kateterde hem de idrar kateterinde üreme saptanmıştır.
** Bir hastada *C.parapsilosis* + *C.glabrata* ve bir hastada *C.albicans* + *Candida* spp. izole edilmiştir.
*** Toplam 26 hastada idrar kateteri mevcuttur.

etmesi üzerine kaspofungin + vorikonazol tedavisine geçilmiştir. Antifungal dışında 24 hastaya antibiyotik tedavisi uygulanmış olup en sık karbapenem (9 hasta) ve piperasilin-tazobaktam (5 hasta) kullanılmıştır.

Otuz yedi hastadan 21 (%56.8)'inde tedaviye yanıt alınmıştır. Tedaviye yanıt alınan hastalarda ölüm oranı %23 iken tedaviye yanıt vermeyen hastaların tamamında (%100) ölüm gözlenmiştir. *Candida* türleri arasında tedavi yanıtı açısından fark saptanmamıştır. *C.albicans* kandidemisi olan olgularda tedaviye yanıt oranı %55 (11/20) iken, albicans-dışı kandidemisi olan olgularda bu oran %59 (10/17) olarak saptanmıştır.

Mikrobiyolojik eradikasyon 30 (%81.1) hastada sağlanabilmiş, eradikasyon yapılamayan dört hastadan üçünde etken *C.parapsilosis*, bir hastada ise *C.albicans* olarak belirlenmiştir. *C.parapsilosis* izole edilen üç hastadan birinde enfeksiyon kaynağı saptanamayan fungal endokardit tanısı mevcut iken, diğer iki hastada enfeksiyon kaynağı SVK olarak tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamayan dördüncü hastada ise önce endotrakeal aspiratta, daha sonra kanda *C.albicans* üremesi saptanmış ve enfeksiyon kaynağı alt solunum yolu (pnömoni) olarak değerlendirilmiştir.

Tablo IV. Kandidemi Gelişiminde Risk Faktörlerinin Analiz Sonuçları

Değişken	Kandidemi n (%)	Kontrol n (%)	Tek-değişkenli analiz		Çok-değişkenli analiz*	
			p	Odds oranı (%95 GA)	p	Odds oranı (%95 GA)
Erkek	23 (60.5)	22 (61.1)	0.95			
Yaş, ortalama ± SS	61.4 ± 13.5	60.9 ± 16.3	0.79	-		
Charlson indeksi	4 ± 1.9	3.5 ± 2.0	0.22	-		
Hastanede yatış süresi	30.9 ± 35.7	18.1 ± 13.4	0.01	0.97 (0.94-1.00)	-	-
Antibiyoterapi öyküsü	35 (92.1)	30 (83.3)	0.24	-		
Geçirilmiş operasyon	19 (50.0)	13 (36.1)	0.22	-		
Steroid kullanımı	5 (13.1)	2 (5.5)	0.26	-		
Üretral kateter	26 (68.4)	21 (58.3)	0.36	-		
Periferik venöz kateter	36 (94.7)	33 (91.6)	0.59	-		
Santral venöz kateter	26 (68.4)	12 (33.3)	0.003	4.33 (1.63-11.47)	0.04	2.90 (1.04-8.11)
Nazogastrik tüp	17 (44.7)	15 (41.6)	0.79	-		
Orotakeal tüp	18 (47.3)	14 (38.8)	0.46	-		
Parenteral beslenme	31 (81.5)	24 (66.6)	0.14	-		
Abdominal kateter	8 (21.0)	7 (19.4)	0.86	-		
Toraks drenaj kateteri	3 (7.8)	0	0.08	7.19 (0.36-144.4)	-	-
Kan transfüzyonu	19 (50.0)	11 (30.5)	0.08	2.27 (0.87-5.89)	-	-
Bakteremi öyküsü	10 (26.3)	4 (11.1)	0.09	2.85 (0.80-10.12)	-	-
Yoğun bakımda uzun süre yatış (> 10 gün)	13 (34.2)	10 (27.7)	0.55	-		
Kolostomi	2 (5.2)	2 (5.5)	0.95	-		

* Çok-değişkenli lojistik regresyon analizi, tek-değişkenli analizde p< 0.10 olarak bulunan beş değişken için yapılmıştır. GA: Güven aralığı.

Çalışmamızda irdelenen kandidemi olgularında genel mortalite oranı %57.9 (22/38) olarak izlenmiş; izolasyon sonrası ortalama 11.9 ± 8.1 (1-27) günde ölüm gerçekleşmiştir. *C. albicans*'ın etken olduğu olgularda mortalite %61.9 (13/21) iken, albicans-dışı *Candida* spp. sepsislerinde %52.9 (9/17) olarak belirlenmiştir. Mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler tek-değişkenli analiz metodu ile değerlendirilmiş ve antifungal tedaviye yanıt (p< 0.001), altta yatan hastalığın travma olması (p= 0.02) ve Charlson indeksi (p= 0.03) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo V). Antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ölüm riski, tedaviye yanıt verenlere göre 4.3 kat yüksek bulunmuştur. Travma

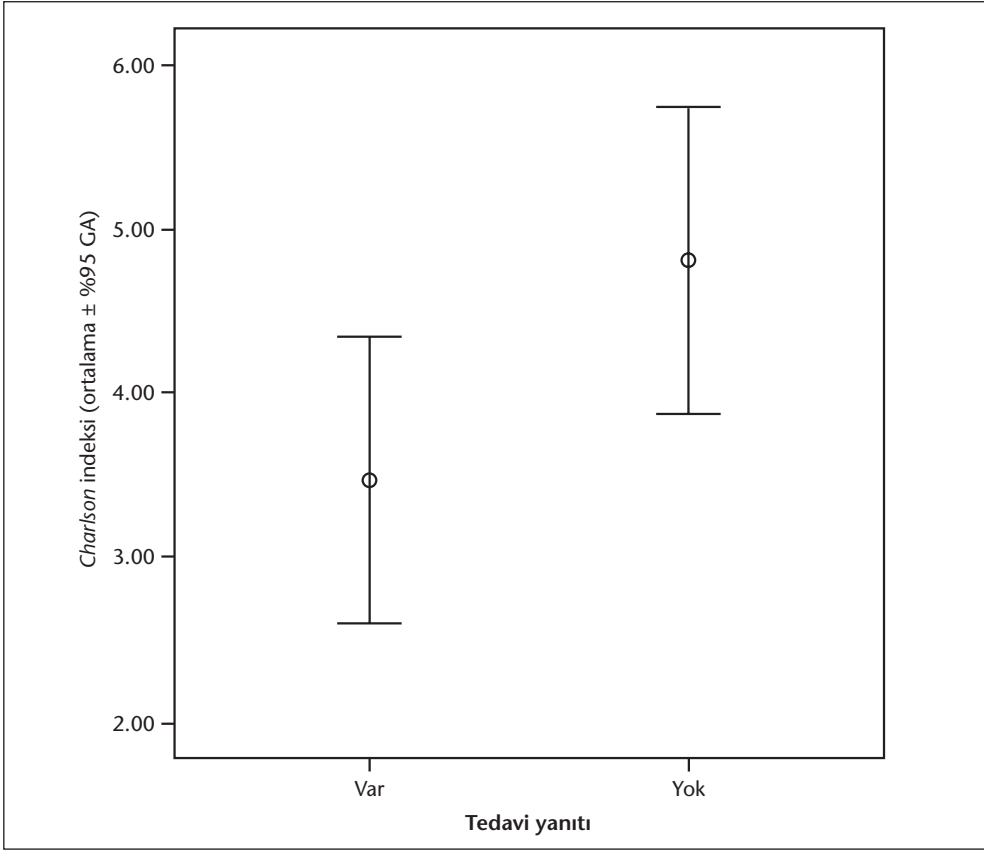
Tablo V. Kandidemi Olgularında Mortalite ile İlişkili Prognostik Faktörler İçin Analiz Sonuçları

Değişken	Mortalite		Tek-değişkenli analiz	
	Var (n= 22)	Yok (n= 16)	p	Odds oranı (%95 GA)
Yaş	64.7 ± 8.8	56.9 ± 17.3	0.17	
Cinsiyet (erkek, %)	15 (68.1)	8 (50.0)	0.25	
Charlson indeksi (ortalama ± SS)	4.6 ± 1.7	3.1 ± 2.0	0.03	0.60 (0.38-0.93)
Altta yatan hastalık, n (%)				
Solid tümör	6 (27.2)	4 (25.0)	1.00	
DM	4 (18.1)	2 (12.5)	1.00	
Solid tümör + DM	2 (9.0)	1 (6.2)	1.00	0.06 (0.003-1.24)
Travma	0 (0)	4 (25.0)	0.02	
Diğer	2 (9.0)	1 (6.2)	1.00	
Hastalık yok	8 (36.3)	4 (25.0)	0.69	
Primer enfeksiyon yeri, n (%)				
Santral venöz kateter	7 (31.8)	8 (50.0)	0.42	
İdrar yolları	4 (18.1)	2 (12.5)	1.00	
Alt solunum yolları	1 (4.5)	0 (0)	1.00	
Bilinmeyen	10 (45.4)	6 (37.5)	0.87	
İzole edilen <i>Candida</i> türü, n (%)				
<i>C. albicans</i>	13 (59.0)	8 (50.0)	0.57	
Albicans-dışı <i>Candida</i>	9 (40.9)	8 (50.0)		
Ateş (> 38°C), n (%)	20 (90.9)	16 (100.0)	0.21	
Laboratuvar, n (%)				
Lökosit (> 13.000/mm ³)	4 (18.1)	1 (6.2)	0.37	
CRP (> 100 mg/L)	5 (22.7)	5 (31.2)	0.71	
Yüksek lökosit + CRP	9 (40.9)	7 (43.7)	0.87	
Normal sonuç	4 (18.1)	3 (18.7)	1.00	
Antifungal tedaviye yanıt, n (%)	5 (22.7)	16 (100.0)	< 0.001	0.23 (0.11-0.51)
Antifungal dışında antibiyoterapi, n (%)	14 (63.6)	10 (62.5)	0.94	
Santral venöz kateter, n (%)	14 (63.6)	12 (75.0)	0.45	
Üretral kateter, n (%)	17 (77.2)	9 (56.2)	0.16	
Yoğun bakımda uzun süre yatış (> 10 gün), n (%)	8 (36.3)	5 (31.2)	0.74	

GA: Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, DM: Diabetes mellitus.

nedeniyle tedavi görürken kandidemi gelişen dört hastanın hepsi tedaviye yanıt vermiştir. Bu hastaların ortak özellikleri ise Charlson indekslerinin (üç hastada 1, bir hastada 2) düşük olmasıdır.

Çok-değişkenli logistik regresyon analizine alınan bu üç faktör (antifungal tedaviye yanıt, altta yatan hastalığın travma olması ve Charlson indeksi), değerlendirmede anlamlı



Şekil 1. Charlson komorbidite indeksi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki ($p = 0.03$, Mann-Whitney U testi).

bulunmamıştır. İki değişken (antifungal tedaviye yanıt ve Charlson indeksi) arasındaki etkileşim incelendiğinde; tedaviye yanıt verenlerin ortalama Charlson indeksi 3.5 ± 1.9 vermeyenlerin ise 4.8 ± 1.8 ($p = 0.03$, Mann-Whitney U) olarak bulunmuş (Şekil 1), bu iki faktör arasındaki etkileşimden dolayı çok-değişkenli analizde anlamlılığın saptanamadığı düşünülmüştür.

TARTIŞMA

Kandidemi insidansı merkezlere göre değişmekte, on bin başvuruda 1.7-18.9 arasında bildirilmektedir^{4,6,7}. Ülkemizdeki verilere göre İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde kandidemi insidansı on binde 5.6, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde on binde 18.9'dur^{6,7}. Bizim çalışmamızda ise 2008 yılında kandidemi insidansı on bin hastada 16.8 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda kandidemili olguların %60'ının erkek olmasına rağmen kandidemi gelişimi açısından cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı belirlenmiştir. Hastalarımızın %68'inde santral venöz kateter (SVK) kullanımı mevcut olup, bu oran literatürde bildirilen oran-

lar ile benzerdir^{6,8,9}. Olgularımızda ortalama 4.0 ± 1.9 olan *Charlson* komorbidite indeksinin Bassetti ve arkadaşlarının¹⁰ serisi ile karşılaştırıldığında (3.3 ± 2.2) yüksek olduğu görülmüş; parenteral beslenme öyküsü (%80) oranı da diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur^{6,11}.

Çalışmamızda irdelenen kandidemi olgularının %55'inde *C.albicans* etken olarak saptanmış ve bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu belirlenmiştir^{7,12-15}. Verilerimiz, tür dağılımı açısından bazı Avrupa ülkelerine büyük oranda benzerlik göstermektedir^{9,16}. *C.albicans* görülme sıklığı, yaş arttıkça azol kullanımına bağlı olarak azalma gösterse de hala ilk sırada yer almakta, ikinci sıklıkta ise Kuzey Amerika hariç diğer bölgelerde *C.parapsilosis*'e rastlanmaktadır^{17,18}. Bizim çalışmamızda da *C.parapsilosis* ikinci en sık izole edilen (%28.9) etken olmuştur (Tablo III). Antifungal ilaçlara azalmış duyarlılık gösteren *C.glabrata* Kuzey Amerika'da ikinci en sık gözlenen kandidemi etkenidir. Bu türün sık görülmesinde yoğun flukonazol kullanımının önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Serimizde sadece bir kandidemi epizotu (%2.6) *C.glabrata* kaynaklı olup, bu düşük oran kısmen hastanemizde profilaktik flukonazol kullanımının az olmasına bağlanmıştır. Yüzbin *Candida* izolatının incelendiği çok merkezli bir çalışmada, tüm *Candida* türleri içinde *C.albicans* oranı 1997-2000 döneminde %68, 2005 yılında ise %63 olarak bildirilirken, *C.glabrata* oranı bu iki dönem için %10 ve %11 olarak saptanmıştır⁴. İlginç olarak *C.tropicalis* oranı artış göstermiş ve %5.2'den %7.3'e yükselmiştir⁴. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da *C.tropicalis*, ikinci en sık etken olarak bildirilmiştir¹⁹. Yazarlar bu durumun, flukonazol profilaksisinin az kullanılmasından ve coğrafik özelliklerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda *C.tropicalis*'e rastlanmamış, bunun nedeni sadece bir hastanın nötropenik olmasına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalar, kandidemi olgularında primer enfeksiyon kaynağının SVK olduğunu vurgulamaktadır^{16,20}. Dolayısıyla kandidemi kaynağı kateter kabul edilmiş ise (özellikle nötropenik olmayan hastalarda) kateter mutlaka çıkarılmalıdır^{11,21}. Enfekte kateterin uzaklaştırılması ile kandan fungeminin temizlenme süresi daha kısalmıştır²². Bizim serimizde tüm olgularda enfekte kateter çıkarılmıştır.

Çalışmamızda kandidemi gelişimi ile ilgili irdelenen risk faktörlerinden, tek-değişkenli analiz sonucuna göre, SVK kullanımı ve hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş; çok-değişkenli logistik regresyon analizinde ise sadece SVK kullanımı bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Değerlendirmede bazı faktörlerin anlamlı bulunmaması (steroid kullanımı, abdominal ve toraks drenaj kateteri, bakteremi öyküsü, kolostomi, nötropeni, altta yatan hastalık), az sayıda hastada tespit edilmiş olmasından kaynaklanabilir. Ancak diğerleri (yaş, antibiyoterapi öyküsü, geçirilmiş operasyon, üretral kateter, periferik venöz kateter, nazogastrik ve orotrakeal tüp, parenteral beslenme, kan transfüzyonu, yoğun bakımda uzun süreli yatış) için bu durum söz konusu olmayıp, en azından bizim hasta grubumuzda gerçek bir bağlantı olmadığına işaret edebilir.

Literatürde 2005 yılı sonrası yayınlanan az sayıda olgu-kontrol çalışması mevcuttur^{8,10,19}. Brezilya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada (69 epizot), kontrol grubu olarak sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar seçilmiş ve tek-değişkenli analiz so-

nucuna göre kandidemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri olarak SVK varlığı, parenteral beslenme, antibiyoterapi öyküsü ve kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır⁸. İtalya'da yapılan bir çalışmada da hastanede kalış süresi, SVK kullanımı, kandidemi veya bakteremi öyküsü, parenteral beslenme ve kronik böbrek yetmezliği bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir¹⁰. Ülkemizde yapılan bir çalışmada antibiyoterapi öyküsü, kan transfüzyonu, total parenteral beslenme ve üretral kateter mevcudiyeti kandidemi gelişimi ile ilgili bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir¹⁹. Yazarlar, SVK kullanımını risk faktörü olarak bulamamalarını "risk faktörlerinin etkene bağlı olarak değişebileceği" şeklinde açıklamışlar, çalışmalarında *C.parapsilosis*'in yaygın (%14.5) görülmediğini ve hastalarının %60 kadarının yoğun bakım ünitesi dışında yattığını vurgulamışlardır¹⁹. Bizim çalışmamızda SVK kullanım oranı (%68), Yapar ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasındaki oran ile aynı olmasına rağmen ortalama SVK kullanım süresi (15 gün ve 24 gün) farklıdır. Yine bizim çalışmamızda en çok kateter ile ilişkili etken olarak gösterilen *C.parapsilosis* ikinci en sık (%28.9) kandidemi etkenidir. Coğrafi farklılıklar, hasta özellikleri ve hastane ortamı farklılığı, sayısal olarak kandidemi epizot farklılığı ve izolasyon yönteminin duyarlılık farklılığı çalışmalardaki farklı sonuçları kısmen açıklayabilir.

Genel mortalite oranı serimiz için %58 olarak saptanmıştır. Olgu-kontrol çalışmalarına bakıldığında bu oran %49-55 arasında değişmektedir^{8,10,19}. Hastalarımızın *Charlson* komorbidite indeksinin daha yüksek olması ve mortalite için daha uzun süre (30 gün) izlem yapılması, mortalite oranının serimizde nispeten daha yüksek olmasını açıklayabilir. Genel olarak serimizde *C.albicans* ve albicans-dışı *Candida* spp. ile oluşan kandidemi olguları için mortalite oranları (sırasıyla; %62 ve %53) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda mortalite ile ilişkili prognostik faktörler irdelendiğinde; antifungal tedaviye yanıt, travma ve *Charlson* indeksi tek-değişkenli analiz sonucunda anlamlı bulunmuş, ancak çok-değişkenli analizde bu faktörler anlamlılığını yitirmiştir. Buna etken olarak, örneklem sayısının yetersizliği ve bu parametrelerin birbirinden etkilenmesi gösterilebilir. Antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ölüm riski verenlere göre yaklaşık 4.5 kat kadar yüksek saptanmıştır. Antifungal tedaviye yanıt ve *Charlson* indeksi arasındaki etkileşim incelendiğinde; tedaviye yanıt verenlerin ortalama *Charlson* indeksi (3.5 ± 1.9) vermeyenlere göre (4.8 ± 1.8) anlamlı olarak düşüktür. Altta yatan hastalığı travma olan dört hastada tedaviye yanıt alınmıştır ve bu hastaların ortak özellikleri *Charlson* indekslerinin düşük olmasıdır. Bassetti ve arkadaşları¹⁰, yetersiz başlangıç tedavisi ve yüksek APACHE III skorunun mortaliteyi anlamlı olarak artıran kötü prognostik faktörler olduğunu rapor etmektedir. Diğer çalışmalarda da yüksek APACHE skoru kötü prognostik kriter olarak bildirilmekte, nötropeni ve SVK'nin çekilmemesi gibi faktörlerin de mortaliteyi artırdığı ifade edilmektedir²³⁻²⁶.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması olgu (kandidemi) sayısının azlığıdır. Bu durum bazı parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı görülmesine engel teşkil etmiş olabilir. Ayrıca bakteremi, nötropeni, organ ya da kök hücre transplantasyonu, travma ve kronik böbrek yetmezliği gibi bazı faktörlerin de sayıca çok az gözlenmesi, bu faktörler ile ilgili kesin yargıya varmamızı zorlaştırmaktadır. Yine örneklem sayısının azlığı, bazı özel koşullar için farklı *Candida* türlerinin dağılımının belirlenmesine engel olmuştur. Flukonazol dı-

şında diğer antifungal ilaçların çok az kullanılması, hastanemiz için bu ilaçlar ile ilgili verilerin eksik kalmasına neden olmuştur. Ek olarak, çalışmamızda veri toplanmasının retrospektif olması bazı önyargıları beraberinde getirebilir.

Sonuç olarak, santral venöz kateteri olan veya hastanede uzun süre yatan hastalarda kandidemi riskinin yüksek olduğu dikkate alındığında, özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda tedaviye yanıtın güçleşeceği ve mortalitenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bennett JE. *Candida* species, pp: 2656-74. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Beck-Sagué C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993; 167(5): 1247-51.
3. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995; 20(6): 1526-30.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133-63.
5. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49(1): 1-45.
6. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. Mycoses 2006; 49(2): 134-8.
7. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. Epidemiol Infect 2010; 138(9): 1328-35.
8. Barberino MG, Silva N, Rebouças C, et al. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. Braz J Infect Dis 2006; 10(1): 36-40.
9. Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. Clin Microbiol Infect 2010; 16(11): 1676-82.
10. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58(3): 325-31.
11. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. 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 2005; 43(4): 1829-35.
12. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. Chest 2003; 123(5 Suppl): 500-3.
13. Yucesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. ANKEM 2000; 14(1): 71-8.
14. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006; 114(9): 601-10.
15. Dolapci I, Tekeli A, Gocmen S, Aysev D, Guriz H. Investigation of *Candida dubliniensis* in *Candida* spp. positive hemocultures. APMIS 2002; 110(5): 391-5.
16. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A; French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002; 8(7): 405-12.
17. Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.

18. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5): 627-30.
19. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011; 49(1): 26-31.
20. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(8): 602-7.
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-35.
22. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21(4): 994-6.
23. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113(6): 480-5.
24. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(11): 767-74.
25. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group. Risk factors for candidial bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33(2): 177-86.
26. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(8): 788-93.