



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN ERKEN TANISINDA

1, 3-BETA D-GLUKAN, MANNAN ANTİJENİ VE ANTI-

MANNAN IGG ANTİKORUNUN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağla BOZKURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU

NİSAN 2025

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN ERKEN TANISINDA
1, 3-BETA D-GLUKAN, MANNAN ANTİJENİ VE ANTİ-
MANNAN IGG ANTİKORUNUN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağla BOZKURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU

NİSAN 2025

Bu tez Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
20240904 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Çağla BOZKURT ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**Kandidemi Gelişen Hastaların Erken Tanısında 1,3-beta D-glukan, Mannan antijeni ve Anti-mannan IgG antikorunun Yeri**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Bülent DURDU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Gülay OKAY
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 14/04/2025

Savunma Tarihi : 18/04/2025

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “ Kandidemi Gelişen Hastaların Erken Tanısında 1,3-beta D-glukan, Mannan antijeni ve Anti-mannan IgG antikorunun Yeri ” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Çağla BOZKURT

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında beni yönlendiren, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, gerek hayat gerekse meslek anlamında şahsi birikimi ve örnekliğiyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU'ya teşekkür ederim.

İhtisas eğitimimiz boyunca bilgi ve beceri kazanmamızda desteklerini esirgemeyen ve meslek anlayışımıza yön veren sayın hocalarım; Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turan ASLAN'a, Prof. Dr. Bülent DURDU'ya, Doç. Dr. Gülay OKAY'a eğitimimizdeki katkıları için çok teşekkür ederim.

Mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamı sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Betül USLU ERSÖZ'e, Dr. Nurgül ANDIÇ'e, Dr. Hatice Dilara KARAKUŞ'a, Dr. Mehmet Emin ÖZMEN'e, Dr. Âdem Burak ÇEKİÇ'e, Dr. Rymejsa GURMANI'e, Dr. Sibel YILDIZ'a, Dr. Sena Nur DOĞAN'a ve Dr. Fatma TAMER'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini esirgemeyen ve her daim yanımda olan bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip kıymetli anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri sevgisini, şefkat ve merhametini kalbimde hissettiğim, her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen, bana sevgi ve sabır ile her şeyin üstesinden gelmeyi öğreten hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Fatih BOZKURT'a teşekkür ederim.

Dr. Çağla BOZKURT

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	III
ÖNSÖZ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	VII
TABLoların LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET.....	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. Tarihçe.....	17
2.2. Mantarların Genel Özellikleri	18
2.2.1. Kandida Türleri	19
2.3. Kandida Enfeksiyonları.....	28
2.3.1. Yüzeyel kandida enfeksiyonları.....	28
2.3.2. İnvazif kandida enfeksiyonları.....	29
2.4. Kandidemi	31
2.4.1. Epidemiyoloji.....	31
2.4.2. Risk faktörleri ve Risk skorlamaları	32
2.4.3. Klinik	35
2.4.4. Tanı	36
2.4.5. Tedavi.....	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	53
3.1. Güç Analizi	53
3.2. Hasta Seçimi.....	53
3.3. Hasta Verilerinin Toplanması	54
3.4. Serumda Mannan Antijeni, Anti-mannan Antikoru IgG ve 1,3-beta D-glukan Düzeylerinin Ölçümü	54
3.5. İstatistiksel Analiz.....	55

4. BULGULAR	57
4.1. Hastaların Demografik Verileri Ve Klinik Özellikleri.....	57
4.2. Hastaların Laboratuvar Testleri ve Risk Skorları.....	60
4.3. Mannan Antijeni, Anti-mannan Antikoru IgG ve 1,3-beta D-glukan Düzeylerinin Analizi	61
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	83
KAYNAKLAR	84
EKLER	101
EK A: Etik Kurul Onayı.....	102
EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi	104

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1: Kandida türlerinin morfolojik görünümleri	19
Şekil 2.2: <i>Candida albicans</i> hücre duvarı yapısı	23
Şekil 2.3: Kan kültürü şişesinden yapılan direkt çimlenme borusu görüntüsü.....	39
Şekil 2.4: Germ tüp testi pozitif ve negatif olan örnekler.....	39
Şekil 2.5: <i>C. albicans</i> klamidospore.....	40
Şekil 2.6: <i>C. dubliniensis</i> klamidospore.....	41
Şekil 2.7: CHROMagar kandida besiyerindeki dört farklı tür <i>Candida</i> kolonileri.....	41
Şekil 4.1 Kandidemi ve bakteriyemi grubunun karşılaştırılması A: MN Ag için ROC eğrisi B: MN Ab için ROC eğrisi C: BDG için ROC eğrisi.....	63
Şekil 4.2 Kandidemi ve bakteriyemi grubunun karşılaştırması A: MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi B: MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi C: MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi D: MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi.....	63
Şekil 4.3 Kandidemi ve sağlıklı grubunun karşılaştırması A: MN Ag için ROC eğrisi B: MN Ab için ROC eğrisi C: BDG için ROC eğrisi.....	65
Şekil 4.4 Kandidemi ve sağlıklı grubunun karşılaştırması A: MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi B: MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi C: MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi D: MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi.....	65
Şekil 4.5 Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırması A: MN Ag için ROC eğrisi B: MN Ab için ROC eğrisi C: BDG için ROC eğrisi.....	67
Şekil 4.6: Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırılması A: MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi B: MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi C: MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi D: MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi.....	67

TABLoların LİSTESİ

Tablo 2.1: Kandidemi için risk faktörleri.....	33
Tablo 2.2: Kandida skorlaması.....	34
Tablo 2.3: Farklı popülasyonlarda kandidemi prevalansı ve kültür dışı testlerin beklenen PPV'leri ve NPV'leri.....	48
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	58
Tablo 4.2: Kandidemi hastalarında üreyen etken ve eşlik eden bakteri türleri.....	59
Tablo 4.3: Hastaların laboratuvar testleri ve risk skorları.....	61
Tablo 4.4: Grupların biyobelirteç analiz sonuçları.....	62
Tablo 4.5: Kandidemi ve bakteriyemi gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı.....	64
Tablo 4.6: Kandidemi ve sağlıklı gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı	66
Tablo 4.7: Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı.....	68
Tablo 4.8: Cut-off değerine göre belirlenen biyobelirteç sonuçlarının hasta dağılımı.....	69
Tablo 4.9: Cut-off değerine göre belirlenen biyobelirteç test sonuçlarının <i>Candida</i> tür dağılımı.....	70

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALS: Aglütinin benzeri dizi proteini

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

AUC: ROC Eğrisi altında kalan alan

BDG: 1,3-beta D-glukan

C3: Kompleman 3

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

CRP: C-Reaktif protein

CO₂: Karbondioksit

DM: Diyabet

DOR: Tanısal olasılık oranı

ECIL: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı

ESCMID: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

EMB Agar: Eozin Metilen Blue Agar

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HT: Hipertansiyon

HWP-1: Hifal hücre duvarı proteini-1

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KOH: Potasyum hidroksit

KKİ: Kandida kolonizasyon indeksi

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

+LR: pozitif olabilirlik oranı

-LR: negatif olabilirlik oranı

MALDI TOF MS: Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi

MEWS: Modifiye Erken Uyarı Skoru

MN Ab: Anti-mannan IgG

MN Ag: Mannan antijeni

mm: Milimetre

NAC: Albicans dışı *Candida*

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru

NEUT: Nötrofil
nm: Nanometre
SAP: Salgısal aspartil proteinaz
SDA: Sabouraud Dekstroz Agar
INT-1: İntegrin
IgG: İmmunglobulin G
IgM: İmmunglobulin M
IDSa: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ROC eğrisi: Alıcı alıştırma özellik eğrisi
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi
PLT: Trombosit
PMNL: Polimorfonükleer lökosit
pg: Pikogram
SVK: Santral venöz katater
TPN: Total parenteral nutrisyon
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
µm: Mikrometre
WBC: Lökosit

KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN ERKEN TANISINDA 1, 3-BETA D-GLUKAN, MANNAN ANTİJENİ VE ANTI- MANNAN IGG ANTİKORUNUN YERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kandidemi, erken ve doğru teşhis edilmesi gereken, etkin tedavinin hayati öneme sahip olduğu ve ölümcül seyir gösterebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Tanıda altın standart yöntem kan kültürüdür ancak düşük duyarlılık ve uzun sonuç verme süresine sahip olması nedeniyle etkin bir tedavinin başlanmasını geciktirebilmektedir. Bu nedenle kültür dışı hızlı tanı testlerine ihtiyaç doğmuştur. Çalışmamızın hipotezi, mannan antijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikoru serolojik testleri ile kandidemi tanısını doğru ve hızlı bir şekilde koyarak uygun tedaviye daha erken sürede başlama düşüncesine dayanmaktadır. Çalışmamızda kandideminin erken ve doğru teşhisinde mannan antijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikorumun etkinliğini araştırarak, klinik pratiğe olan katkılarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Eylül 2024 ve Şubat 2025 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve kliniklerde yatan 18 yaş ve üzeri 34 kandidemi hastası, kontrol grubu olarak 27 bakteriyemi hastası ve 27 sağlıklı kişi incelendi. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olgulardan elde edilen serum örneklerinde mannan antijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikoru düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Kandidemi ve kandidemi olmayan olgular karşılaştırıldığında mannan antijeni ve anti-mannan IgG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), beta D-glukan düzeyi için anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,17$). Testlerin tüm kombinasyonlarında duyarlılık artışı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (hepsi için $p<0,001$). En yüksek tanısal performansa MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçlü kombinasyonu sahipti. Tek biyobelirteç

kullanıldığında ise en yüksek performansa MN Ag, en kötü performans ise BDG sahipti.

Sonuç: Çalışmamızda mannan antijeni ve anti-mannan IgG antikorunun kandideminin erken tanısında yol gösterici bir potansiyele sahip olduğu, BDG'nın ise tanı performansının yetersiz kaldığı görülmüştür. Ayrıca biyobelirteçlerin kombine kullanımı, tanısal performansı belirgin derecede arttırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, mannan antijeni, anti-mannan antikoru, beta D-glukan



THE ROLE OF 1, 3-BETA D-GLUCAN, MANNAN ANTIGEN AND ANTI-MANNAN IGG ANTIGEN IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH CANDIDEMIA

SUMMARY

Introduction and Objective: Candidemia is an infectious disease that requires early and accurate diagnosis, effective treatment has vital importance and can be fatal. The gold standard method in diagnosis is blood culture, but it may delay the initiation of an effective treatment due to its low sensitivity and resulting period. Therefore, rapid diagnostic tests other than culture are needed. The hypothesis of our study is based on the idea that serologic tests for mannan antigen, beta D-glucan and anti-mannan IgG antibody can accurately and rapidly diagnose candidemia and start appropriate treatment earlier. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of mannan antigen, beta D-glucan and anti-mannan IgG antibody in the early and accurate diagnosis of candidemia and to reveal their contribution to clinical practice.

Materials and Methods: Between September 2024 and February 2025, 34 candidemia patients aged 18 years and older who were hospitalised in the intensive care unit (ICU) and inpatient clinics at Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Hospital, 27 bacteraemia patients and 27 healthy volunteers were examined as the control group. Mannan antigen, beta D-glucan and anti-mannan IgG antibody levels were measured by ELISA in serum samples obtained from patients in the study and control groups.

Results: When candidemia and non candidemia cases were compared, a statistically significant difference was found for mannan antigen and anti-mannan IgG levels ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), while no significant difference was found for beta D-glucan level ($p = 0.17$). Sensitivity was increased in all combinations of tests and was statistically significant ($p < 0.001$ for all). The triple combination of MN Ag, MN Ab and BDG tests had the highest diagnostic performance. When a single biomarker was used, MN Ag had the best performance and BDG had the worst performance.

Conclusion: In our study, it was observed that mannan antigen and anti-mannan IgG antibody had a guiding potential in the early diagnosis of candidemia, while the diagnostic performance of BDG was insufficient. In addition, the combined use of biomarkers significantly increased the diagnostic performance.

Key words: Candidemia, mannan antigen, anti-mannan antibody, beta D-glucan



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kandidemi, erken ve doğru teşhis edilmesi gereken, etkin tedavinin hayati öneme sahip olduğu ve ölümcül seyir gösterebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Kritik hastada eşlik eden hastalıklar ve klinik durumun komplike olması nedeniyle tanı koymak, klinisyenler için oldukça zorlayıcıdır. Etkin tedaviye erkenden başlamak için kandidemi tanısının hızla koyulması gereklidir. Tanıda altın standart yöntem kan kültürüdür ancak düşük duyarlılık ve uzun sonuç verme süresine sahip olması nedeniyle etkin bir tedavinin başlanmasını geciktirebilmektedir. Antifungal tedaviye başlamada her 1 saatlik gecikme, mortalitede yaklaşık olarak %1,5 oranında artış yapabilmektedir [1]. Kan kültürü, kandideminin tespiti için referans yöntemdir fakat bakteriyel patojenlerle karşılaştırıldığında, tipik olarak daha düşük duyarlılığa (yaklaşık %50) sahip ve daha uzun sürede sonuç vermektedir. İnvaziv mantar hastalıkları için serolojik testler daha hızlı sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, kandidemiden şüphelenildiği durumlarda kan örneklerinden biyobelirteçlerle test yapılması önerilmektedir [2]. Mannan antijeni ve anti-mannan antikoru, kandida türlerinin hücre duvarında bulunan mannan moleküllerine karşı bağışıklık yanıtını ölçen biyobelirteçlerdir. Üçüncü Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı'nda (ECIL), bu biyobelirteçlerin kandidemi tanısındaki etkinliği ele alınarak mannan antijeninin yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiş, anti-mannan antikoru'nun da bu tanı sürecine önemli katkılar sağladığı vurgulanmıştır [3]. Literatürde kandidemide, mannan antijeni ve anti-mannan antikoru IgG'nin önemli tanısal değere sahip olduğu ve bu testlerin kombinasyonunun tanısal özgüllüğü artırarak yeni bir yaklaşım sağlayabileceği belirtilmiştir [4]. 1,3-beta D-glukan, hem *Candida* hem de diğer funguslarda hücre duvarı bileşenidir. Bu nedenle risk grubundaki hastalarda yanlış pozitiflikler görülebilir [5]. Ancak ampirik tedaviden fayda görecektir riskli hastayı belirlemede ve yüksek negatif öngörü değeri sayesinde kandideminin dışlanmasında oldukça faydalıdır [6]. Beta-D-glukan'ın kandidemi

teşhisindeki yetersizliği literatürde belirtilmiş olup tek başına kullanımı yerine daha güvenilir tanı yöntemleriyle kombine edilerek kullanılması gerektiği vurgulanmıştır [7-9].

Belirtildiği üzere kandidemi hastalarında tanı sürecinin uzaması, doğru tedavinin başlanmasında gecikmeye ve buna bağlı olarak mortalite oranlarında artışa neden olabilmektedir. Çalışmamızın hipotezi, mannan antijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikor serolojik testleri ile kandidemi tanısını doğru ve hızlı bir şekilde koyarak uygun tedaviye daha erken sürede başlama düşüncesine dayanmaktadır.

Çalışmamızda kandideminin erken ve doğru teşhisinde mannan antijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikorunun etkinliğini araştırarak, klinik pratiğe olan katkılarını ortaya koymak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Kandida, maya benzeri bir mantar cinsi olup insan vücudunda hem kommensal hem de patojen bir mikroorganizma olarak yer alır. Bu mantar cinsi, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenler arasındadır. Normal şartlarda ağız, bağırsaklar, vajina ve cilt gibi bölgelerde denge içinde bulunan kandida türleri, bağışıklık sisteminin zayıflaması, antibiyotik kullanımı veya hastane kaynaklı risk faktörleri gibi durumlarda enfeksiyona yol açabilir. Kandida enfeksiyonları, yüzeysel hastalıklardan hayatı tehdit edebilecek sistemik enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede görülür. Tıbbi mikolojide kandidanın önemi, hem türlerin yaygınlığı hem de antifungal ilaçlara direnç geliştirme potansiyelleri nedeniyle giderek artmıştır [10].

2.1. Tarihçe

Kandidanın bilimsel tarihçesi, ilk tanımlamalarından günümüzdeki moleküler biyolojik ve klinik çalışmalarına kadar oldukça geniş bir dönemi kapsar. Pamukçuk olarak düşünülen oral kandida lezyonları tarihte ilk olarak milattan önce 4. yüzyılda tıbbın babası Hipokrat tarafından tanımlanmıştır [11]. Milattan sonra 2. yüzyılda ise Galen oral aftın tanımını yapmıştır [12]. 1839 yılında Bernhard von Langenbeck tifolu bir hastanın otopsi sonrasında, orofarinks ve özefagus lezyonlarında mantar varlığının göstermiştir. Langenbeck pamukçuk ile ilişkili mantarı ilk olarak belgelemiş olup doğrudan bağlantı kuramamıştır [11]. Berg sağlıklı bebeklerin ağızlarında aftöz membran materyaline sebep olan pamukçuğun sebebinin mantar olduğunu kanıtlamıştır [13]. 1843'te Robin tarafından pamukçuk hastalığı etkeni olarak bu mantara "Oidium albicans" adı verilmiştir. *Candida albicans* için 100'den fazla isim bulunmuştur. En yaygınları 1890'da Zopf tarafından oluşturulan *Monilia albicans* ve 1923'te Berkhout tarafından oluşturulan *Candida albicans* olmuştur. 1861 tarihinde Zenker ilk derin yerleşimli kandida olgusunu tanımlamış [14]. 1940 yılında Joachim ve Polayes tarafından ilk kandida etkenli endokardit vakası bildirilmiştir [15]. 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle kandida enfeksiyonları sıklığı artmaya başlamıştır [14]. 1954'te Paris'te düzenlenen 8. Botanik Kongresi'nde

“*Candida albicans*” ismi kabul görmüştür. "Candida" terimi Romalı senato üyelerinin giydiği toga adlı elbisenin, en beyaz renkli olan “Toga Candida” dan gelmektedir [13].

2.2. Mantarların Genel Özellikleri

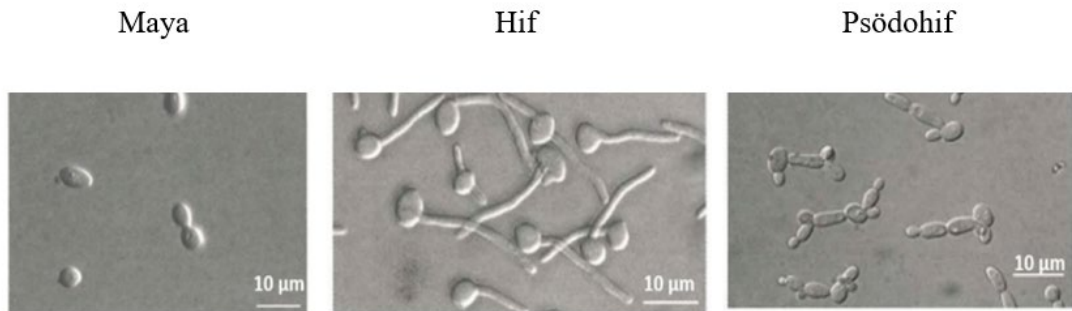
Doğada yaygın olarak bulunan mantarların 100.000’in üzerinde türü tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık 150 türü insanlarda enfeksiyon yapabilmektedir. Günümüzde kemik iliği ve organ nakli yapılan hastalar, HIV ile enfekte kişiler, malignite ve immünsüpresyon tedavisi alan hastalar, cerrahi girişim, ileri yaş grubu, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan artışları nedeniyle fırsatçı mantar enfeksiyonlarında dramatik artış olmuştur [16]. Mantarlar eşeyli ve/veya eşeysiz üreyebilen ökaryot hücrelerdir. Diğer ökaryotik hücrelerden farklı olarak mantarlar hücre duvarına sahiplerdir. Morfolojik yapılarına göre küf ve maya olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Çevre koşullarına göre doğal ortamda küf, insan vücut sıcaklığında (37°C) maya formunda bulunabilen mantarlara dimorfik mantarlar denir [16, 17]. Mayalar tek hücreli mantarlardır. Boyları 2-50 µm, çapları 2-20 µm arasında değişmektedir. Tomurcuklanarak (blast) veya bölünerek çoğalırlar. Maya hücresi bir veya birkaç yerinden tomurcuklanır, olgunlaşan yapı ana hücreden kopar ve oluşan yavru hücrelere blastokonidyum denir. Blastokonidyumlar bazen ana hücreden ayrılmazlar, ardı ardına uzar. Bu peş peşe uzanan yavru hücrelerden oluşan yapı küflerin oluşturduğu hif yapısına benzediği için yalancı hif (psödohif) adını alır [16-18]. Bazı mantarlarda en dış tabakada polisakkarit yapıda kapsül bulunur. Fagositoza karşı direnç sağlayan kapsül, mantarın virülans faktörüdür. Hücre duvarı genellikle çok katlıdır ve içerdiği fibriller özellik dayanıklılığı artırır, hücreye şekil verir, ozmotik şoktan korur ve antijenik yapı kazandırır. Hücre duvarı kitin, glukon, mannan gibi polisakkarit polimerler, proteinler, glikoproteinler ve lipitlerden oluşur. Mantarların çoğunun duvarında peptidomannan bulunur. Mantarlara karşı oluşan immün yanıtta mannan, galaktomannan, ranomannan sorumludur. Bu antijenik yapıların hasta serumunda tespit edilmesi tanı koymada yardımcı olabilmektedir. Hücre zarı

fosfolipid, protein ve sterolden oluşan iki tabakalı bir yapıdır. Memeli hücre zarından farklı olarak kolesterol yerine ergosterol veya zimesterol içerir [16].

2.2.1. Kandida Türleri

2.2.1.1. Mikrobiyoloji

Kandidalar, Ascomycotina bölümünün Saccharomycotina alt bölümünde yer alır. Yuvarlak veya oval, 2-7 x 3-8,5 µm boyutunda, tomurcuklanarak çoğalan maya formunda (blastospor) mantarlardır. Deri ve gastrointestinal mukozanın normal florasında bulunurlar. Birkaç istisna dışında hepsi 25°C ya da 37°C’de 2-3 günde, pH 5,5 olan sabouraud dekstroza 2-3 mm çapında, beyaz veya krem renge, düzgün yüzeyli veya göbekli mat ya da parlak koloniler oluştururlar. Türleri ait morfolojik farklılıklar mısır unlu agar gibi özel besiyeri yardımıyla ayırt edilebilir. Çoğunlukla anamorf (eşeysiz) organizmalardır, bazıları askosporların olduğu teleomorf (eşeyli) evreye de sahiptir. Türlerin çoğu “yalancı hif” oluşturur. *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* türleri ve *Candida tropicalis*’in bazı kökenleri “çimlenme borusu (germ tüp)” ve onu takiben “gerçek hif” oluşturma özelliğine de sahiptir [16]. Mısır unlu agar gibi besince fakir bir ortam, maya hücrelerinin iyi yedek besin depolayan klamidiosporlar oluşturmalarını sağlar. Bunlar oluşurken hifin veya yalancı hifin bir yerinden sitoplazma şişer ve duvarı kalınlaşır [19].



Şekil 2.1: Kandida türlerinin morfolojik görünüşleri [20]

Candida albicans türleri mısır unlu agarda 3 günlük inkübasyon sonunda blastospor, yalancı hif ve klamidiospor oluştururlar. Serumda 37°C’de 2 saat inkübasyon sonrası hücrelerden boğum oluşturmaksızın uzayan çimlenme boruları ve

mısır unlu agarda klamidospor yapımı, tür için tanı koydurucudur [16]. Ağız boşluğundan başlayarak gastrointestinal sistem boyunca ve vajende normal florada bulunmasına rağmen fırsatçı mantar enfeksiyonuna yol açan patojenlerden biridir [16]. Normal vücut sıcaklığında (37°C) gelişebilir ve ateşli dönemlerdeki yüksek sıcaklıklara dayanabilir [21]. Bu türün, A ve B olmak üzere iki serotipi vardır. Klinik olarak serotip A, serotip B'den daha fazladır ancak AIDS dahil immünespresif hastalar arasında serotip B insidansı daha yüksektir [16, 22]. *Candida albicans*'ın flukonazol direnci oldukça nadirdir [17, 23].

Candida dubliniensis; *C. albicans* ile filogenetik olarak benzer ve onun gibi çimlenme borusu vardır. *C. albicans*'dan farklı olarak 45°C'de üreyemez ya da çok zayıf ürer ve beta glukozidaz aktivitesi yoktur. Klamidosporlar *C. albicans*'ta gerçek veya psödohiflerin ucunda tek tek olarak bulunurken, *C. dubliniensis*'de çok daha bol sayıda ve küme veya salkım şeklinde bulunur [19]. Bu iki türün ayırımında en güvenilir yöntem PCR'dır [16]. Bu tür en sık HIV pozitif hastaların ağız lezyonlarında saptanır. Flukonazole karşı hızla direnç geliştirmesi nedeni ile önemlidir [16, 23, 24].

Candida tropicalis gerçek hif oluşturabilir, nadiren klamidospor yapar ve sükrozu asimile eder [23]. *C. albicans*'dan sonra en sık karşılaşılan virülansı oldukça yüksek fırsatçı patojendir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çalışan personelin elleriyle kontaminasyon sonucu ortaya çıkan fungemi olguları bildirilmiştir [16, 24].

Candida glabrata, mısır unlu agarda bir birinden ayrılmayan düzgün şekilli maya hücre kümeleri oluşturur, hif ve psödohif görülmemesi karakteristik özelliğidir. Ağız boşluğundan ve takma diş stomatitli olgulardan izole edilen kandida türüdür. Flukonazole direnci zamanla artmaktadır [16, 24].

Candida parapsilosis, mısır unlu agar preparatında geniş hifa elementleri ve uzun düzenli dallanan psödohiflerin verdiği çam ormanı çalı görüntüsü ile ayırt edilebilir. Doğada yaygın olarak bulunmakla birlikte subungual bölgelerde normal insan florasında yer alır. Kateter uçlarında biyofilm oluşturması özelliği ile parenteral beslenen hastalardan izolasyon sıklığı yüksektir. Ayrıca yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak bulunabilmektedir.

Damar içi madde bağımlılarında endokardit, mercek implantasyonu olanlarda ise endoftalmit olguları bildirilmiştir [16, 23, 24].

Candida lusitanae morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e benzer, ramnozu asimile edip sellobiyozu fermente etme özelliği ile bu türlerden ayrılır. Amfoterisin B'ye doğal dirençlidir [16, 24].

Candida kefyr, eski ismi pseudotropicalis'tir. Eşeyli formu *Kluyveromyces marxianus* olarak tanımlanan bir mayayı temsil eder. Bu maya genellikle kefir tanesi, fermente süt ürünleri, şeker endüstrisi gibi çeşitli yaşam alanlarından izole edilen, gelişmekte olan gıda sınıfı mayadır [25]. Yalancı hifler ve uzun blastokonidyumlar içerir. Blastokonidyumlar çoğu kez yalancı hiften ayrılıp "ırmakta yüzen kütük dizileri" gibi görünüm verir. Nadiren de olsa kulak, tırnak, üriner sistem, akciğer ve gastrointestinal enfeksiyonlara yol açabilmektedir [16, 23, 24].

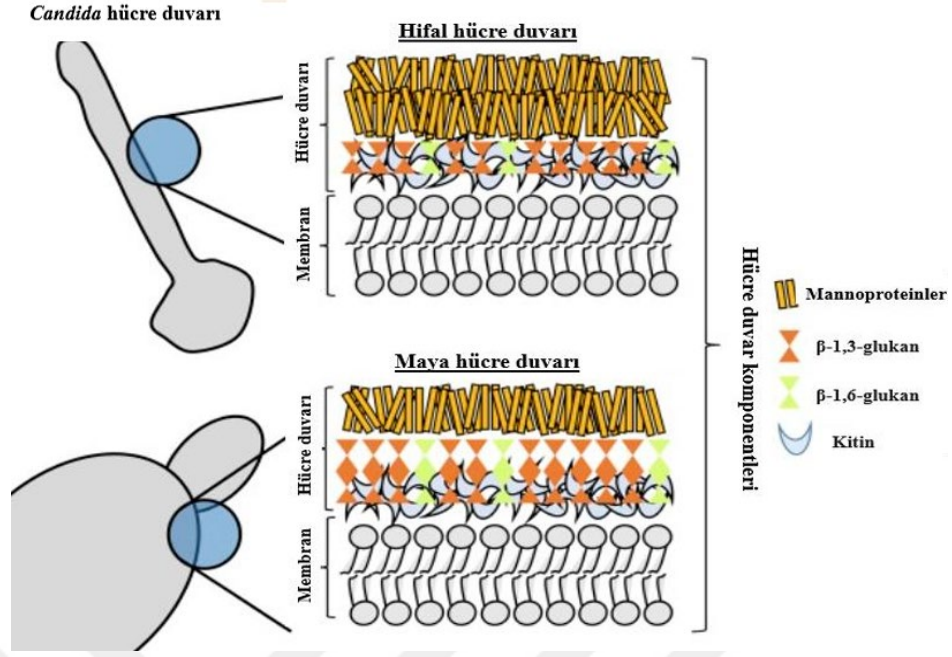
Candida krusei, yalancı hiflerle birlikte uzun "ağaca benzer" dizilim gösteren blastokonidyumlar oluşturur. Sikloheksimide duyarlıdır, dekstrozu fermente eder ve galaktozu asimile etmez. İmmünsüpresif hastalarda önemli bir etkenidir. Flukonazole doğal dirençlidir [16, 23, 24]. Özellikle flukonazol profilaksisi alan nötropenik hastalarda en sık görülen kandidemi etkenidir [26].

Candida guilliermondii, damar içi madde bağımlılarında endokardit etkeni, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde heparin solüsyonlarının sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır [22]. Mısır unlu agarda kökene bağlı yalancı hif oluşumu çok fazla ya da çok seyrek olabilir, blastosporlar kısa zincirler ya da kümeler halinde gözlenebilir. Kolonileri bekledikçe pembeleşme özelliği gösterir [16, 23].

Candida auris çoklu ilaca dirençli, sağlık bakımıyla ilişkili bir mantar türüdür. Standart laboratuvar yöntemleriyle tanımlamak zordur [27]. Genellikle konak florasından otoenfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen diğer kandida enfeksiyonlarının aksine, *C. auris* hastalar arasında bulaşabilir. Bu nedenle diğer kandida türlerinin aksine özel enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması önerilir. 42°C'ye kadar olan sıcaklıklara yüksek toleransı ve yüksek tuz koşullarında büyüme yeteneği, *C. auris*'i diğer kandida türlerinden ayırmaya yardımcı olabilir [28].

2.2.1.2. Hücre duvarı ve antijenik yapı

Mantarların hücre duvarı sert ve dinamik bir yapıda olup hücreye şekil verir, çevresel faktörlere karşı korur ve hücrenin farklı yüzeylere tutunmasını (adezyon) sağlar [29]. Aynı zamanda moleküllerin geçişinde mantar hücresi ile dış ortam arasında bir ara yüz bariyeridir [16, 30]. Duvar yapısındaki proteinlerinin bir kısmı adezin ve reseptör olduğundan dış çevre ile etkileşime izin verir, bazı maddeler immünolojik determinatları taşır, bazıları ise antifungaller için hedef oluşturur [31]. Hücre duvarının %80-90'ı polisakkaritler, %5-15'i protein ve %2-5'i lipitlerden oluşmaktadır. Mannan, glukon ve kitin olmak üzere üç ana polisakkaritten oluşur [29]. Glukon, mantar hücre duvarının kuru ağırlığının %50-60'ını oluşturan en önemli yapısal polisakkarididir. Glukonun çoğu polimeri 1,3 bağlantılı glikoz ünitelerinden oluşur ve bu yapının diğer bileşenlerinin kovalent olarak bağlandığı önemli bir yapısal bileşendir. Kitin içeriği mantarın morfolojik evresine göre değişir ve hücre duvarı kuru ağırlığının %1-2'sini oluşturur. *C. albicans* hif duvarındaki kitin içeriği mayalarınkinden üç kat daha fazladır [31]. Mannan, hücre duvarının antifungal ajanlar ve konak savunma mekanizmalarına direncini etkileyen düşük geçirgenliğe sahip olup güçlü bir immünojendir [32]. Dış mannan tabakası hücre duvarının iç katmanlarını kaplaması nedeni ile beta glukonları maskeler ve konak bağışıklık mekanizmasından kaçışta önemli rol oynar [33]. Beta glukon tabakasının gizlenmesi, klasik ve alternatif yolak üzerinden kompleman aktivasyonuna karşı direnç kazandırarak konak bağışıklık sisteminin etkisizleşmesine yol açar [31]. *C. albicans*, mannanın yapısal farklılıkları göz önünde bulundurularak A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılmaktadır. Mannan dışında farklı antijenik yapılar da mevcuttur, bunlardan önemli olanlar enolaz, salgısal proteazlar ve ısı şok proteinleridir. İnsanların çoğunda hayat boyu temas nedeni ile mantara karşı hücresel bağışıklık bulunur [34].



Şekil 2.2: *Candida albicans* hücre duvarı yapısı [31]

2.2.1.3. Virülans faktörleri

Kandidaların kandidiyaz patogenezinde rol oynayan virülans faktörleri, konak hücre yüzeyine tutunma, maya-hif dimorfizmi, fenotipik değişim, aspartil proteinazları salgılanması, fosfolipaz aktivitesi, eşeyli çoğalma, biyofilm ve ploidi oluşturma yeteneğidir [16].

Adezyon: Konak ile ilişkideki ilk basamaktır [16]. Kolonizasyon ve enfeksiyon oluşumunda esas kabul edilir. Ayrıca tıbbi cihazların yüzeylerine yapışarak biyofilm oluşturabilir. Biyofilm oluşumu, birçok kandida türü için önemli bir virülans faktörüdür, çünkü matriks boyunca maddelerin penetrasyonunu sınırlar ve hücreleri konak bağışıklık savunmasından korur, böylece antifungal tedaviye önemli bir direnç kazanmış olur [35, 36]. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* gibi biyofilm oluşturan izolatlar, biyofilm oluşturamayan izolatlarla kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir [36]. Yapışma adezinler aracılığı ile olur. Maya hücresinin konak hücre yüzeyine tutunmasında konağa bağlı immunolojik ve hormonal faktörlerin haricinde mantar hücre yüzeyinin hidrofobitesi ve yüzeyinde bulunan adezinler de önem arz etmektedir. Yüzey adezinleri; nötrofiller

tarafından mayanın fagositozunu engellediği öne sürülen iC3b reseptörü, mayanın plastik yüzeylere tutunmasında görev alan C3d reseptörü, vajinal kolonizasyonu kolaylaştıran östrojen reseptörü, özellikle '0' kan grubu olan ve yüzeyinde fukoz bulunduran epitele sahip kişilerde oral ve vajinal kandidiyaza eğilimi artıran adeziv mannoproteinler, endotelial hücrelere bağlanmayı sağlayan Laminin reseptörü, ağız mukozası ve yanak epiteline tutunmayı sağlayan ALS (Agglutinin-like sequence), HWP-1 ve INT-1 proteinleridir [16].

Dimorfizm: Maya-hif dönüşümünü belirleyen önemli bir virülans faktörü sürecidir. Hifal forma dönüşün ilk aşaması germ tüp (çimlenme borusu) oluşumudur. Bu süreci kolaylaştıran faktörler; N-asetil glukozamin, serum, nötral pH, ortam ısısı (37-39°C), karbondioksit, azot ve aminoasit açlığıdır. Çevresel sinyalleri alan maya hücre membranındaki reseptörler, hücre çekirdeğine sinyal iletisi sağlar. Hücre içinde ikincil sinyal yolları vasıtası ile hifal uzama gerçekleşir [16, 37]. Enfeksiyonun ilk aşamasında maya formlar yüzey epitel hücrelerinin içine girerek dokulara yayılım gösterir. Daha sonraki aşamalarda fagositoz yapan immun sistem hücrelerinin etkisinden kaçmak için hifal forma geçiş yapar. Hifal formun makrofajlar tarafından fagosit edilmeleri zordur, ek olarak fagositer hücreleri mekanik olarak lizise uğratarak kaçır ve diğer dokulara yayılır. Dokudaki ciddi hasar ve invazyona neden olur, mayalar ise dokuda yayılım gösterirler [38, 39]. Hif formu maya formuna göre daha invaziv ve virülansı daha yüksektir [40].

Fenotipik değişim: Kandidanın bulunduğu fizyolojik koşullardaki değişime uyum sağlama yeteneğidir. Özellikle *C. albicans*'ta sıklıkla spontan fenotipik değişim saptanmıştır. Bu değişim iki şekilde gerçekleşmektedir: Kolonilerdeki White-Opaque (w-o) (beyaz-opak) değişimi, koloni düzeyinde olduğu gibi, mikroskopik olarak da hücrelerin yuvarlak ya da uzamış yapılar şeklinde farklı görüntülerine neden olur. Opak hücreler beyaz hücrelere göre daha fazla eşeyli üreme eğilimindedirler, virülansları düşük ve deride kolonize olma kapasiteleri yüksektir. İkinci olarak "Smooth" (s) (düzgün yüzeyli) tipinden, miçelyal forma, halka ve yıldız tipi gibi farklı formlara değişim olabilmektedir. Bu değişimin in vivo koşullarda, antifungal ajanlara direnç gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir [16, 41].

Salgısal aspartil proteinaz (SAP) enzimi: Bu enzim konak mukoza zarını, yapı ve immünolojik savunma proteinlerini hidrolize ederek, kandidaların konak dokulara invazyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırır [16, 36]. Salgısal aspartik proteazlar 10 adet SAP geninden oluşan bir gen ailesi tarafından kodlanır ve *C. albicans*'ın en önemli virülans faktörlerindedir [42].

Fosfolipazlar: Özellikle membran fosfolipitlerini parçalayarak epitelyal hücrelere tutunmada rol alan önemli bir virülans faktörüdür [16].

Biyofilm: Canlı veya cansız bir yüzeye bağlanmış halde bulunan mikroorganizma toplulukları ve hücre dışı polimerlerden (fibrinojen, fibronektin, laminin gibi) oluşan jelimsi bir tabakadır. Biyofilmlerin oluşum sürecinin ilk adımı maya hücrelerinin substrata adezyonudur. Elektron mikroskopi çalışmalarına göre *C. albicans* biyofilmi ilk tutunmayı ve germ tüp oluşumunu takiben maya, hif ve yalancı hiflerin yer aldığı, kalınlığı 25-450 µm arasında değişen hücre dışı polimerik materyal yapımı şeklinde görülmektedir [16]. Mantarların bütün formları (maya, hif, psödohif) biyofilm oluşturabilir [40]. Biyofilm oluşturmada başlıca substratlar; santral venöz kateterler, ventriküloperitoneal şantlar, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, üriner kateterler, periton diyalizi kateterleri, pacemaker, yapay kalp kapakçıkları gibi yabancı cisimler ve mukozal hücre yüzeyleridir [43]. Kandidalar biyofilm oluşturarak çevreden korunur, hücrelerin yüzeylerden kopmalarına engel olur, konak immün sistemine direnç gösterir ve antimikrobiyal ilaçların etkisini zorlaştırır. Bu nedenle klinik öneme sahip bir virülans faktörü olduğu kabul edilmektedir [44]. Virülansın derecesi ve biyofilm oluşturmada pozitif bir ilişki vardır [41].

Ploidi: Hücresel ploidi, bir hücredeki tam kromozom setlerinin sayısıdır. Birçok ökaryotik türde iki (diploid) veya ikiden fazla (poliploid) kromozom seti bulunur. Ploid değişiklikler, birçok organizmanın gelişimi sırasında meydana gelir ve aynı organizmanın farklı dokularında ve aynı türün bireyleri arasında değişebilir. Klinik olarak önemli birçok mantar, özellikle olumsuz veya yeni ortamlara uyum sağlama sırasında ploidi değişimlerine uğrar [45]. *C. albicans* rekombinasyon sonucu oluşan kromozomal değişiklikler ve gen replasmanı yoluyla büyük oranda genetik çeşitlilik gösterir. Bu, genomun plastisitesini yansıtır. Aynı bireyde aynı köken

vücudun farklı bölgelerinde olabileceği gibi, farklı kökenler aynı veya farklı vücut bölgelerinde bulunabilir; rekürren enfeksiyonlarda bu kökenler birbirlerinin yerine geçebilir. Bu durum nozokomiyal enfeksiyon salgınlarına, tekrarlayan enfeksiyonlara ve ilaçlara dirençli kökenlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir [46].

2.2.1.4. Epidemiyoloji

Kandida türlerinde insan enfeksiyonları genellikle endojen kökenlidir. Gastrointestinal sistem, orofarenks, vajen ve deri başta olmak üzere, çeşitli bölgelerden izole edilebilir. Florada en sık bulunan izolat *C. albicans*'tır. [16]. Kandida türlerinin bazıları, insan vücudunda belirli bölgelerde yerleşme eğilimi gösterirler. Deride *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. tropicalis*; ağızda *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*; dış kulak yolunda *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*; bağırsakta *C. tropicalis* ve *C. glabrata*; anogenital bölge, ağız çevresi ve tırnakta *C. tropicalis* daha sık saptandığı bildirilmiştir [47]. Hastanede yatan hastalardaki kolonizasyonun sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [16]. Ekzojen enfeksiyonların gelişimindeki en önemli kaynak sağlık personelinin el hijyenidir. Ek olarak kontamine damar içi uygulanan sıvılar, hastaya uygulanan alet, malzeme ve cihazlar rol oynayabilmektedir. *C. parapsilosis* sağlık çalışanlarının ellerinden en sık izole edilen türdür. Son dönemde ülkemizdeki bazı yoğun bakım ünitelerinde de *C. parapsilosis*'in kandidemi etkenleri içinde ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir [48, 49].

Kandidaların bilinen 200'den fazla türü bulunmasına rağmen bunların %10'u insanlar için patojendir. Son 20 yıldan beri kandida enfeksiyonları prevalansında artış olduğu belirtilmiştir. Bu artışta; patolojik ve iyatrojenik immünsupresyon ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımındaki artış en önemli iki nedendir (26). Tarihsel olarak klinik izolatların %70-80'ini *C. albicans* oluştururken, son yıllarda yapılan çalışmalarda nadir görülen albicans dışı *Candida* (NAC) türlerinde artış tespit edilmiştir. Azol türevi ilaçların profilaksi ve ampirik antifungal tedavide sık kullanılması duyarlı olan *C. albicans* türlerinde direnç gelişmesine neden olurken, intrinsik azollere daha az duyarlı (*C. glabrata*) veya dirençli (*C. krusei*) suşlarının aşırı çoğalmasına yol açmaktadır [16, 50, 51]. *C. glabrata*, ABD ve Kuzey ve Orta Avrupa'da kandideminin

ikinci sık nedeni olarak gösterilmiştir. *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin etken olduğu kandidemi oranı, hematolojik maligniteli hastalarda ve azol profilaksisi almış kök hücre alıcılarında daha yüksek saptanmıştır. Kandidemiye neden olan son zamanlardaki önemli etken ise *Candida auris*'tir. İlk olarak 2009 yılında Japonya'daki bir hastanın dış kulak yolundan izole edilmesiyle bildirilmiştir [52]. Ağırlıklı olarak hastane kaynaklı olan *C. auris*'in yaygınlığı dünya çapında artmakta ve insidans oranları henüz net bilinmemektedir [53].

2.2.1.5. Patogenez

Kandida enfeksiyonlarının patogenezini belirleyen esas faktörler kolonizasyon, fiziksel bariyerlerin bozulması ve mukoza bölgesindeki invazyonu kontrol eden fagositik hücreler ve bağışıklık yanıtındaki kusurlardır [54]. Belirli vücut bölgelerinde kandida miktarında artış ve kolonizasyon, genellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının doğal florayı bozmasından kaynaklanır. Kolonizasyon sıklığı hastanede yatanlarda normal sağlıklı kişilere göre daha yüksektir.

İnvazyonunda en etkili bariyer sağlam deri ve mukozalardır. İntravasküler kateterler, kemoterapotik ajanlara ve radyoterapiye bağlı mukozit gelişmesi, yanık, ülser, travma, cerrahi girişim gibi cilt bütünlüğünü bozan durumlar cildi bu mantarlara karşı geçirgen hale getirir. Nötropenik hastalarda olduğu gibi bağışıklık sisteminin fagositer fonksiyonlarının bozulduğu veya hücrel immün sistemin baskılandığı durumlarda kandidalar derin dokulara ulaşarak orada yerleşir ve çoğalırlar [26, 55]. Mikroorganizma bariyerleri aşıp kan dolaşımına geçtikten sonra, polimorfonükleer lökositler psödohiflerde hasar oluşturup blastosporları fagosite ederek öldürür. Ayrıca monosit, eozinofil ve trombositlerin de kandida türlerini öldürme kapasiteleri vardır. Makrofaj ve diğer retiküloendotelyal hücrelerin ve doğal öldürücü hücrelerin kandidalara karşı savunmada rollerinin olduğu da belirlenmiştir [56, 57]. Hastalık ya da ilaç nedenli ciddi granülositopeniye sahip hastalarda, kronik mukokütanöz kandidiyazis ve AIDS gibi hücrel immünite bozukluklarında kandida enfeksiyonları sık görülmektedir [58].

Konak savunmasında humoral immünitinin rolü net olarak tanımlanamamıştır. Serum IgG yanıtı, dissemine tablolarda artış gösterme eğilimindedir. Komplemanlar

ise blastosporların opsonizasyonu için gereklidir. Kompleman 3 (C3) ve makrofaj üzerindeki C3 reseptörü, mantarların fagositozunda rol oynar [59, 60].

İnvazif kandida enfeksiyonlarında mukozal yüzeylerle beraber birden fazla organ tutulumu ve parankimal apseler görülebilir. Yaygın kandidiyaziste PMNL'lerden oluşan mikroapseler ve mononükleer hücre infiltrasyonu tipiktir. Kronikleşen olgularda histiyositler, dev hücreler ve epiteloid hücrelerin yer aldığı granülomatöz reaksiyonlar da gözlenebilir [16, 54].

2.3. Kandida Enfeksiyonları

Kandidalar, konağın immün yanıtına göre mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir [16].

2.3.1. Yüzeysel kandida enfeksiyonları

Genellikle kişinin kendi florasından kaynaklıdır, bazen kişiler arası bulaş ile de kazanılabilir.

Oral Kandidiyaz: Bebeklerde, protez kullanan yaşlılarda, uzun süreli antibiyotik ve steroid tedavisi alanlarda, kemoterapi veya baş-boyuna radyoterapi alan hastalarda, HIV gibi hücresel bağışıklık eksikliği olan durumlarda yaygın olarak görülen lokal bir enfeksiyondur. Ağız mukozası, dil, sert damak, gingiva ve bazen tonsillerde beyaz yamalardan oluşan psödomembran gözlenir. Membran kaldırıldığında kanama olur. Oral kandidiyazın en sık etkeni *C. albicans*' tır [16].

Kandida Özefajiti: Orofarengeal kandidiyazisle beraber veya tek başına ortaya çıkabilir. Genellikle AIDS'lilerde görülür. Hastalarda ağrılı yutma, yutma güçlüğü, retrosternal yanma gibi semptomlar olur. Endoskopik incelemede özefagusta yama tarzında beyaz plaklar görülebilir [16].

Kandida Vulvovajiniti ve Balanit: Yaşamları boyunca kadınların %75'i en az bir kere kandida vulvovajiniti geçirirler. Olguların %80'inde etken *C. albicans*' tır. Hastalarda sıklıkla vulva ve vajen bölgesinde kaşıntı, beyaz renkli vajinal akıntı, yanma, dizüri, disparoni gibi semptomlar vardır. Balanit (penil kandidiyaz) sıklıkla

diyabet hastası erkeklerde görülür. Hastalarda glans peniste kaşıntı, eritem ve vezikülopüstüler lezyonlar bulunur [16].

Primer Kutanöz Kandidiyazlar: Kandidaya bağlı en yaygın cilt lezyonu intertrigodur. Bu lezyon perine, aksilla, meme altları gibi maserasyonun fazla olduğu nemli ve sıcak vücut bölgelerinde gelişir. Diyabetli şişman kadınlarda daha sık görülür. Lezyon, vezikülopüstüler ve kaşıntılıdır. Diaper raş ise infantlarda, bebek bezinin temas ettiği perineal bölgede görülen bir dermatittir. Ek olarak su ile teması fazla olan kişilerde, el ve ayak parmak aralarında görülen eritem ve çatlaklarla seyreden ağrılı lezyonlarda bu gruptadır [16].

Onikomikoz ve Paronişi: Su ile temasın fazla olduğu kişilerde veya tırnak hasarı olan kişilerde daha sık görülür. Tırnak plağı enfeksiyonuna onikomikoz denir. Paronişi ise proksimalden başlar, tırnak yatağında şişlik, ağrı ve eritemle karakterizedir. Tırnak enfeksiyonlarında en önemli etkenler *C. albicans* ve *C. parapsilosis*' tir [16].

Kronik Mukokutenöz Kandidiyaz: Konjenital endokrinopatiler veya hücrel bağışıklık sistemindeki bozukluklarla ilişkili olarak meydana gelen, genellikle ilk üç yaşta görülen enfeksiyonlardır. Öncelikle saçlı deri, ayaklar ve yüzde olmak üzere bazen tırnak ve parmak uçlarında da görülebilir [16].

2.3.2. İnvazif kandida enfeksiyonları

Yaygın (dissemine) veya sistemik kandidiyazis olarak da adlandırılır.

Kandidemi: Kandidanın etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonudur. Kanıtlanmış bir organ tutulumu olmaksızın bir ya da daha fazla hemokültürde kandida üremesi vardır [16].

Akut Dissemine Kandidiyaz: Hematojen yayılım yoluyla birbiriyle ilişkisiz iki veya daha fazla organ tutulumunun olduğu fulminant seyirli bir sendromdur. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda görülebilir. Akut dissemine kandidiyazlı hastalarda genellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıtız dirençli bir ateş vardır. En sık komplikasyonları endoftalmi, endokardit, miyokardit, menenjit, beyin apsisi, renal apse ve kutanöz apselerdir [16].

Kronik Dissemine Kandidiyaz: Hepatosplenik kandidiyazis olarak da adlandırılır. Genellikle lösemili hastaların nötropenik dönemlerinde başlar. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ısrarcı bir ateş vardır. Herhangi bir organ tutulumuna ait bir belirti bulunmayabilir. Sonrasında nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Hastalarda hepatosplenomegali ve alkalin fosfataz yüksekliği olabilir, tomografide çoklu lezyonlar görülebilir. Çoğu olguda kan kültürleri negatiftir. Tanı biyopsi ile doğrulanır [16].

Gastrointestinal Kandidiyaz: Mukozada ülserlerin oluşturduğu çok nadir görülen bir klinik tablodur. Genellikle son dönem kanser hastalarında ve AIDS hastalarında görülür. Yenidoğanlarda kandidaya bağlı diyareler olabilmektedir [16].

Endokardit: Özellikle protez kalp kapağı olanlarda ve intravenöz madde bağımlılarında görülen hematojen yayılımla gelişen bir enfeksiyondur. Tanısal bulgu olarak, büyük vejetasyonlar ve büyük damarların embolizasyonu sayılabilir [16].

Osteomyelit ve Artrit: Genellikle hematojen yayılım sonucu gelişir. Bazen travma veya yapılan aspirasyon ve steroid enjeksiyonu sırasında inokülasyon ile de oluşabilmektedir. Büyük eklemler daha çok tutulur [16].

Endoftalmi: Hematojen yolla yayılım veya oküler travmayı takiben oluşabilir. Koryoretinit olarak başlar, vitröz humora yayılır ve endoftalmiye neden olur. Muayenede sarı beyaz renkli koryoretinal ve vitreoretinal lezyonlar görülebilir. Kandida kandan veya vitreus sıvısından izole edilebilir [16].

Menenjit: Ventriküloperitoneal şanti bulunan kişilerde ve yenidoğanda hematojen yayılımla ya da travma ile doğrudan subdural bölgeye inokülasyona bağlı ortaya çıkar [16].

Renal ve Üriner Sistem Kandidiyazisi: Renal kandidiyaz, yaygın kandidiyazisli hastalarda hematojen yayılımı sonucu gelişir ve apse oluşumu sıktır. Bazen hidronefroz ve anüriye neden olur. Alt üriner sistem enfeksiyonu ise üretral kateterden, genital veya gastrointestinal sistemden yayılım sonucu meydana gelir. Kandidüri olgularının çoğu asemptomatiktir [16].

Pulmoner Kandidiyaz: Çok nadir görülen bir tablodur. Nötropenik hastalarda hematojen yayılım sonucu veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağız salgısının aspirasyonu sonucu ortaya çıkar. Kandidanın solunum sekresyonlarında üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir ve tanı koydurmaz. En güvenilir tanı biyopsidir [16].

2.4. Kandidemi

Kandidemi, enfeksiyonun klinik belirti ve bulguları olan bir hastada kan kültüründe patojen olarak *Candida* türünün saptanmasıdır. Sistemik kandida enfeksiyonu olarak belirtilen invazif kandidiyazisin en sık klinik tablosudur. Tanı ve tedavisi zor, yüksek mortaliteye sahip bir enfeksiyondur. Kandidemi durumunda diğer organlara metastatik yayılım olabileceğinden kan kültüründe kandida üremesi kontaminant olarak değerlendirilmemelidir [61].

Kandidemiler vücut bölgesine göre primer ve sekonder olarak ayrılmaktadırlar. Primer kandidemi, gastrointestinal flora üyesi olan kandidanın hasarlı bağırsak mukozasından translokasyonla veya enfekte intravenöz kateter kaynaklı hematojen yolla olmaktadır. Sekonder kandidemi, kandidanın steril bölgelere, karın boşluğuna veya enfekte periton kateteri gibi hematojen olmayan yolla bulaşmasından kaynaklanır [62]. Tekrarlayan kandidemi ise aynı kişide pozitif kandida kan kültüründen 30 gün sonra görülen kandidemi olarak adlandırılmaktadır [63].

2.4.1. Epidemiyoloji

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı tarafından sağlanan verilere göre kandida türleri, hastane kaynaklı patojenler arasında beşinci, kan dolaşımı enfeksiyonu patojenleri arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır [64]. Tüm invazif kandidiyazis vakalarının yarısından fazlasını kandidemiler oluşturmakta olup kandidemi ataklarının en az %50'si yoğun bakım ünitesinde meydana gelmektedir [61]. Kandidemi ve invazif kandidiyaza atfedilen mortalite ise %10-49 civarındadır [65].

İzolasyon sıklıkları değişmekle birlikte son 20-30 yılda enfeksiyonların %95'inde etken patojenler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* olarak belirlenmiştir. Bu türler arasında *C. albicans*, en yaygın patojendir. *Albicans* dışındaki türlerin görülme insidansı artmakta olup izolasyon oranları hastanın yaşı, yattığı klinik, yaşadığı coğrafi bölge ve altta yatan ek hastalıkları gibi birçok faktöre göre değişmektedir. Örneğin, *C. parapsilosis* yenidoğanlarda kandidemi vakalarının %30'una neden olurken, yetişkinlerde bu oran %10-15'tir. *C. glabrata* yaşlı ve neoplastik hastalarda daha sık görülen bir etkidir. *C. tropicalis* lösemi hastaları ve nötropenik hastalarda daha sık görülür. *C. parapsilosis* deriyi kolonize ettiğinden kateter ilişkili enfeksiyonlarda sık görülen bir patojendir ve salgınlara neden olabilir. *C. krusei* ise hematopoitik kök hücre alıcıları veya flukonazol profilaksisi alan nötropenik lösemi hastalarında daha yaygındır [64].

ABD'de 1990 yılındaki sürveyans programında, kan dolaşımı enfeksiyonları etkeni kandida türleri arasında *C. albicans* en sık görülürken, *C. glabrata*'nın ikinci sıraya yükselen tür olduğu görülmüştür [66]. Güney Amerika gibi bazı ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'nin, *C. glabrata*'dan daha sık saptandığı görülmüş olup İtalya'da yapılan bir çalışmada ise *C. parapsilosis* %73 oranında kateter ilişkili kandidemilerde etken olarak saptanmıştır [67]. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda kandidemi olgularında tür dağılımı bakıldığında *C. parapsilosis*, *C. albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir [68].

2.4.2. Risk faktörleri ve Risk skorlamaları

Kandidemi morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir fırsatçı enfeksiyondur. Bu yüzden hızlı antifungal tedaviyi sağlamak için risk altındaki hastaların belirlenmesi çok önemlidir [69]. Kandidemi için saptanan risk faktörleri Tablo 2.1'de tanımlanmıştır [70].

Tablo 2.1: Kandidemi risk faktörleri [70]

Yaş	Antimikrobiyal ajan (sayı ve süre)
Malignite	Kortikosteroid kullanımı
Kemoterapi	Nötropeni
Hiperglisemi	Solid organ veya kök hücre nakli
Böbrek yetmezliği	Mide asidinin baskılanması
Malnütrisyon	Hastalığın ağırlığı
Total parenteral beslenme	Hastane/YBÜ yatış
İnvaziv prosedürler	Katater
Mekanik ventilasyon	Gastrointestinal cerrahi
Ağır akut pankreatit	Genel anestezi gerektiren cerrahi

Güncel çalışmalarda *C. albicans* dışı kandidemilerde iki önemli risk faktörü olduğu belirtilmekte olup bunlar, azol maruziyeti ve santral venöz katater kullanımınıdır. *Albicans* dışı kandidemilerin genellikle malignitesi mevcut hastalarda, yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi birimlerde yatan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir [71].

Kandida kolonizasyonu, kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çünkü fiziksel bariyerlerin bozulduğu yoğun bakım hastalarında kolonizasyon, enfeksiyonun patogenezinde de önemli bir role sahiptir. Nitekim patojen olarak saptanan kandida türlerinin rektum, akciğer ve üriner sistemde kolonize olan kandida türleriyle aynı olduğu gösterilmiştir [72].

Retrospektif çalışmalara göre kandidemi tanı ve tedavisindeki gecikme ile ölüm oranındaki artış arasında ilişki tespit edilmiş olup, invazif kandidiyazi saptayabilme açısından yüksek riskli hastaları erken saptamak için çeşitli risk hesaplama formülleri geliştirilmiştir [73].

Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ): 1994 yılında Pittet ve arkadaşları [73], cerrahi hastalarında kolonizasyondan enfeksiyona ilerleme riskini değerlendirmek amacıyla kandida kolonizasyon indeksi'ni (KKİ) geliştirmişlerdir. KKİ, kandida üreyen anatomik bölge sayısının kültür alınan toplam anatomik bölge sayısına

bölünmesi ile belirlenir. Değer $\geq 0,2$ ise fungal kolonizasyon, $\geq 0,5$ ise yoğun kolonizasyon olarak kabul edilir. Kolonizasyon indeksinin 0,5 veya daha yüksek olması durumunda ampirik tedavi başlanan hastalarda invazif kandidiyazis insidansında önemli derecede azalma saptanmıştır. Pozitif prediktif değerinin düşük olması, laboratuvar iş yükünü arttırması, cerrahi dışı hastalarda sınırlı bilginin olması, pahalı ve yatak başı uygulamanın zor olması gibi nedenler, bu yöntemin dezavantajlarıdır. Bunun yanı sıra negatif prediktif değerinin yüksek olması, düşük risk taşıyan hasta gruplarında kullanılmasının yararlı olacağını belirtmektedir [74].

Kandida skoru: Leon ve arkadaşları [75] klinik yönleri, kandida kolonizasyonu ile birleştirerek öngörücü model olan kandida skorunu geliştirmişlerdir. Kolonizasyon indeksi ve risk faktörlerinin birlikte kullanımıyla oluşan bu skorun eşik değeri 2,5 olarak belirtilmiştir. Skor $> 2,5$ ise invazif kandidiyaz gelişimi için yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bu skorlama %81 duyarlılık ve %74 özgüllüğe sahiptir. Erken tedavi başlanması ve gereksiz antifungal kullanımını önlemede yararlıdır. Kandida skorlaması Tablo 2.2’de gösterilmiştir [6, 75].

Tablo 2.2: Kandida skorlaması [6]

Risk Faktörleri	Skorlama Puanı
Total parenteral beslenme	1
Cerrahi girişim	1
Çoklu kandida kolonizasyonu	1
Ağır sepsis	2

Ostrosky - Zeichner formülü: Amerika ve Brezilya’da 9 yoğun bakım ünitesinde en az 4 gün yatmakta olan 2890 hastada, ortalama invazif kandidiyaz gelişimi %3 (88 vaka) bulunmuştur. Majör kriterler santral kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, minör kriterler ise intravenöz beslenme solusyonu, renal replasman tedavisi, pankreas enfeksiyonu, cerrahi uygulama, kortikosteroid tedavisi

ve immunsupresif tedavi varlığı olarak belirlenmiştir. Çalışmanın negatif prediktif değeri %97, pozitif prediktif değeri ise %1 olarak hesaplanmıştır [76].

2.4.3. Klinik

Kandidemi terimi, kanda *Candida* türlerinin varlığını tanımlar ve kan kültüründe saptandığı durumda asla bir kontaminant olarak görülmemelidir. Klinik belirtileri minimal ateşten şiddetli sepsis sendromuna kadar değişebilmektedir. Ateş, hipotansiyon, üşüme-titre, hiperventilasyon, şuur değişiklikleri, sepsis bulguları ve bazen de çoklu organ yetmezliği ile kendini gösterir. Kandidanın hematogen yayılımını işaret eden fizik muayenedeki klinik ipuçları arasında karakteristik göz lezyonları (koryoretinit), cilt lezyonları ve çok daha az yaygın olarak kas apseleri yer alabilmektedir. Kandidemi hastalarında göz lezyonlarının sıklığı değişkendir. Yapılan çalışmalarda kandidemi vakalarının %20' sinden fazlasında göz lezyonlarının eşlik ettiği bulunmuştur [77]. Ancak nötropenik hastalarda, nötrofiller koroid veya retinadaki fungal odakların çevresinde görülebilir lezyonlar oluşturacak kadar yeterli aktivite gösteremeyeceğinden, nötropenik hastalarda göz lezyonları saptanamayabilir. Nötropeniden çıktıktan sonra hastalara tekrar göz muayenesi yapılmalıdır. Cilt lezyonları genellikle eritemli bir tabanda ağrısız püstül kümeleri olarak vücudun herhangi bir bölgesinde aniden ortaya çıkma eğilimindedir. Lezyonlar kolayca gözden kaçabilen küçük püstüllerden nodüler, birkaç santimetre çapında ve merkezde nekrotik görünenlere kadar değişir. Şiddetli nötropenik hastalarda lezyonlar püstüler olmaktan ziyade maküler olabilir. Kas apseleri ise muayenede sıcak, şiş ve hassas olabilmektedir. Bu tipik periferik tutulum bölgelerine ek olarak böbrek, kalp, karaciğer, dalak, akciğer, göz ve beyinde metastatik enfeksiyon odaklarının oluşabilir ve multiorgan yetmezliği bulguları görülebilir. IDSA ve ESCMID rehberleri tüm kandidemi hastalarına tanı esnasında rutin göz muayenesi önermekte olup erken tanı ve uygun tedavi ile görme kayıplarının önüne geçilebileceğini belirtmektedir. Nötropenik olmayan hastalarda, özellikle daha önce enfektif endokardit veya enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı gibi yatkınlık oluşturan koşullar varsa ve sürekli pozitif kan kültürleri varsa, enfektif endokardit şüphesi olmalıdır. Bu gibi durumlarda ekokardiyografi yapılmalıdır. Fakat bu faktörlerin yokluğunda kandidemili hastalarda

rutin ekokardiyografi yapılması şart değildir. Karaciğer ve dalak apseleri kandideminin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve abdominal semptomlar, karaciğer enzim yüksekliği veya inatçı ateşi olan kişilerde dikkate alınmalıdır; bu gibi durumlarda batın bilgisayarlı tomografisi yapılmalıdır [78].

2.4.4. Tanı

Kandidemi dahil olmak üzere invazif kandidiyazis, kandida enfeksiyonunun en şiddetli formlarını kapsar [79]. Özellikle kritik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonun erken ve doğru tanısı; erken antifungal tedavi başlanmasını sağlamak, gereksiz antifungal kullanımı ve toksik etkilerini önlemek açısından önemlidir [80]. Ayrıca erken tanı, prognoz takibi ile tedavi izlemi için bilgi vermekte olup mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından büyük bir yere sahiptir [81].

Kandidemiye özgü klinik belirti veya semptom yoktur. Bu nedenle, antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, açıklanamayan ateşi olan, bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda şüphelenilmelidir. Hastaların tanıyı zamanında alması etkin sonuç almak için kilit nokta olup, etkili antifungal tedavinin başlamasında 1-2 günlük bir gecikme, mortalitenin iki katına çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir [82]. Ancak, kandidemi için şu anda mevcut olan hiçbir tanı testi %100 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip değildir ve testlerin sonuç verme süreleri farklılık göstermektedir [83].

Kesin tanı kandida türlerinin normalde steril olan vücut sıvıları, bölgeleri veya doku örneklerinden izole edilmesi ile koyulur. Kandidemi tanısında kullanılan altın standart yöntem ise kan kültürüdür. Bu yöntem %21-71 arasında değişen duyarlılığa sahiptir [84]. Kan kültürünün 3 ile 5 gün arasında sonuçlanan uzun bekleme süresine ve düşük duyarlılığa sahip olması, kandidemi tanısının koyulmasını geciktirmektedir. Kandidemi hastalarında yüksek morbidite ve mortalitenin temel sebebi olarak hedefe yönelik antifungal tedavinin başlanmasında yaşanan gecikme olduğu belirtilmektedir [85].

Kandida enfeksiyonlarının tanısında direk mikroskopik inceleme, kültür, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır [86].

2.4.4.1. Mikroskopik inceleme

Kandida enfeksiyonlarının tanısında kullanılan hızlı, basit ve ekonomik bir yöntemdir. Aynı zamanda kültüre uygun besiyeri seçimi için de yönlendiricidir. Kültür sonuçları günlerce hatta haftalarca elde edilemezken, dokudaki mayaların veya hif yapılarının mikroskopik olarak saptanması bir saatten az bir sürede yapılabilir. Ancak direkt mikroskopide yalancı sonuçlar ortaya çıkabilir. Mikroskobinin duyarlılığı kültürden daha azdır ve negatif bulunan sonuçlar mantar enfeksiyonunu dışlatmaz [87]. Klinik materyalin serum fizyolojik ile veya % 10'luk potasyum hidroksit (KOH) ile hazırlanan boyasız preparatlarında tomurcuklanan maya hücreleri, hif ya da psödohif yapıları görülebilir. Örnekler metilen mavisi, Gram, giemsa boya gibi boyalar kullanılarak ışık mikroskopunda incelenebileceği gibi kalkoflor beyazı gibi floresan boya ile boyanarak floresan mikroskopunda da incelenip tanı konulabilir. Gram boyamada kandidalar Gram pozitif boyanmış 3-6 µm boyutunda tomurcuklanan maya hücreleri olarak görülürler. Kalkoflor beyazı ile incelemede ise parlak yeşil floresan veren oval-yuvarlak maya hücreleri olarak görülebilirler [86].

2.4.4.2. Kültür

Kandidemi tanısında altın standart olan kültür, en duyarlı tanı aracıdır. Aynı zamanda etkenin identifikasyonu için de gereklidir. Klinik örnekten primer izolasyon ve identifikasyon için çeşitli besiyerleri kullanılmaktadır. Bakterilerin izolasyonu için kullanılan kanlı agar, çikolatamsı agar, Eozin metilen mavisi (EMB) agar gibi besiyerlerinin çoğunda üreyebilmektedir. Ancak bu besiyerlerinde mantarlara özgül yapılar, sporlanmalar zayıf ve üremesi yavaş olabilmektedir. Bu yüzden mantarlar için özel olarak hazırlanan ve kullanılan çeşitli besiyerleri bulunmaktadır [86]. Kandida türlerinin primer izolasyonunda en çok kullanılan standart besiyeri Sabouraud dekstroz agar (SDA)'dır. Besiyerlerinin içine bakterilerin üremesini engellemek için penisilin, gentamisin, streptomisin ve kloramfenikol gibi antibakteriyel ajanlar eklenebilir. Ayrıca hızlı üreyen kontaminan küf mantarlarının gelişimini engellemek amacıyla da sikloheksimid ilave edilir. Kültür için alınan örnekler uygun besiyerine ekilerek oda sıcaklığında (22-26°C) ve 37°C'de inkübe edilir. Kandidalar rutin besiyerlerinde

genellikle 1-3 gün içerisinde ürerler. Kolonileri gri-beyaz veya krem renkte, macun kıvamında, düzgün yüzeyli (S tipi) dir [23, 86].

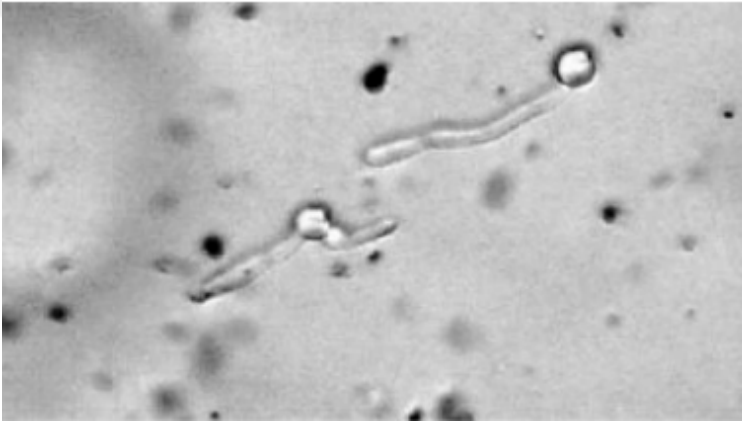
Kandidemi şüphesi olan tüm hastalardan mutlaka en az 2 set kan kültürü alınmalıdır. Kandidaların hızlı tespiti için BACTEC sistem ve BacT/Alert gibi kan kültürü sistemleri kullanılabilir [88]. Kandidemi teşhisinde kullanılan kan kültürü sistemlerinin en önemli dezavantajlarından biri üreme sinyali için en az üç gün ve uygun besiyerine ekim yapıldıktan sonra ise identifikasyon için iki gün daha süre gerektirmesidir. Genel durumu ağır olan kritik hastalarda daha hızlı ve daha hassas teknikler gerekmektedir. Diğer bir dezavantajı ise kan kültürlerinin duyarlılığının düşük olmasıdır. Yapılan bir çalışmada, otopside yaygın kandidiyazis olduğu tespit edilen hastaların yalnızca yaklaşık %50' sinde kan kültürleri pozitif saptanmıştır [89]. Yeni gelişmelerle kültürdeki duyarlılık en fazla %70'e kadar çıkabilmiştir. Negatif sonuçlanan kan kültürü dolaşımında kandidanın olmadığını gösterebildiği gibi, alınan miktardaki kan örneğinde canlı kandida konsantrasyonunun yetersizliğine, mikroorganizmaların dolaşıma aralıklı salınımına veya kandidemi olmadan derin yerleşimli kandidoz varlığına da bağlı olabilmektedir. Bu sebeple tanı ve etkin tedaviye başlamada geç kalınabilmektedir [1]. Dolayısıyla kan kültürlerindeki mayaların daha hızlı saptanması ve kültür bazlı olmayan yeni tekniklerin geliştirilmesi günümüzde en önemli araştırma konularından biri oluşturmaktadır [89].

Kan kültür sistemlerinde pozitif sinyal veren örneklerden boyalı preparatlar hazırlanır. Yaygın olarak Gram boyama yöntemi uygulanmaktadır. Üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada maya hücresi, hif veya psödohif yapıları görülmesi ile uygun besiyerlerine alt kültür yapılmak üzere ileri tanımlama aşamalarına geçilir. Besiyerlerinde üreyen mayaların identifikasyonu için germ tüp testi, kromojenik agar besiyerine ekim, biyokimyasal testler, mısır unlu agardaki morfolojik özellikleri ve otomatize yöntemler kullanılmaktadır [86].

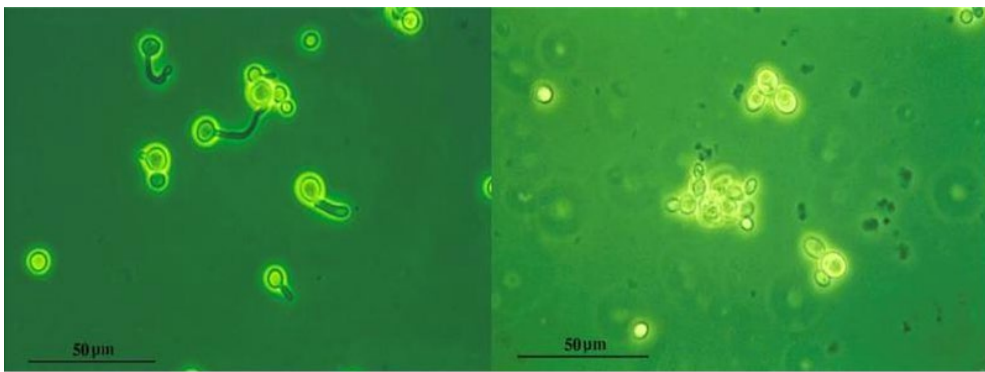
Germ Tüp Testi :

C. albicans'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla non-albicans türlerinden ayırmaya yarayan testtir. Besiyerinde üreyen kandida kolonilerinden bir miktar alınarak serum içeren tüp içine inoküle edilir ve 37°C'de iki saat olacak şekilde inkübe edilir. İnkübasyondan sonra tüp içindeki serumdan bir damla alınarak lam-

lamel arası mikroskopta germ tüp varlığı açısından incelenir. *C. albicans* izolatlarının % 90'ından fazlasında germ tüp (gerçek hif) oluştuğu görülür. Ancak *C. albicans* dışında *C. dubliniensis* de germ tüp oluşturmaktadır. Bu iki türün ayrımı için farklı testlere gereksinim vardır. *C. tropicalis* türü ise özellikle germ tüp testi iki saatten sonra değerlendirilir ise yalancı pozitifliğe neden olabilir. Bunun nedeni bu türün psödohifleri uzayarak germ tüp gibi bir görünüm oluşturabilmektedir. Farklı olarak *C. tropicalis*'e ait psödohifin ana hücre ile birleştiği bölgede tipik daralma görüntüsü bulunmaktadır. Maya hücrelerinden direkt olarak oluşan ve kısa bir hif başlangıcı olan germ tüpler, septumlarında boğumlarının olmaması ile psödohiflerden ayrılırlar [23, 86]. *C. albicans* tanımlanmasını hızlandırmak için maya görülen pozitif kan kültür şişelerinden direkt olarak germ tüp testi de yapılabilmektedir (Şekil 3) [90].



Şekil 2.3: Kan kültürü şişesinden yapılan direkt çimlenme borusu görüntüsü [91]



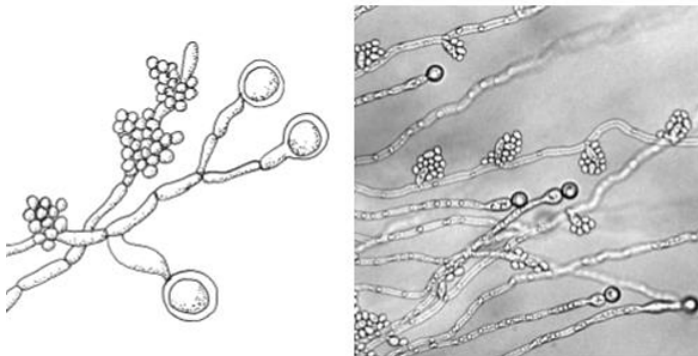
Germ tüp testi pozitif

Germ tüp testi negatif

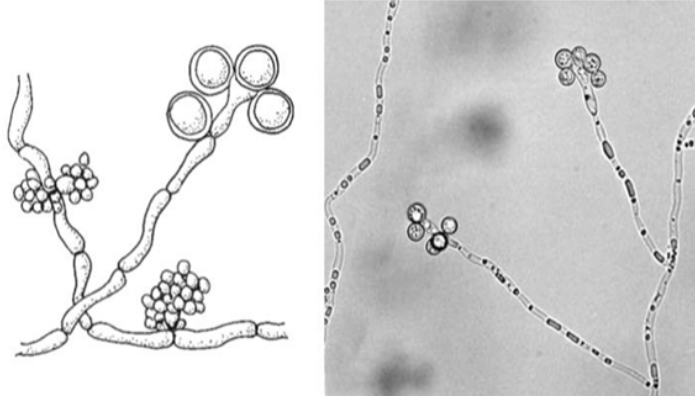
Şekil 2.4: Germ tüp testi pozitif ve negatif olan örnekler [19]

Mısır Unlu-Tween 80 Agar:

Kandidaların hifal özelliklerine göre tanımlanması ve ayırt edilebilmesi amacıyla kullanılan bir besiyeridir. Pirinçli-Tween 80 agar özellikle *C. albicans*' in klamidospor yapısı oluşumunun gösterilmesi için besiyerine eklenmektedir [17, 92]. Besiyerinde üreyen maya kolonileri mısır unlu agar yüzeyine 1 cm aralıklarla paralel üç çizgi şeklinde ekilir ve üzeri bir lamel ile kapatılır. Plaklar 30°C de 48-72 saat kadar inkübe edilir ve mikroskop altında morfolojik özellikleri incelenir. Tomurcuklanan maya hücreleri, blastokonidyalar ve psödohif yapılarının görülmesi kandida cinsi olduğunu gösterir. Tür tanımlaması için ise spesifik morfolojik özellikler vardır. Örneğin klamidospor yapısının ve psödohif üzerinde kümeler şeklinde blastokonidyaların görülmesi *C. albicans* olduğunu düşündürür. Klamidosporlar *C. albicans*' in en belirgin özelliğidir ve başka bir kandida türü tarafından nadiren meydana getirilir. Eğer germ tüp testi negatif ve mısır unlu agarda klamidosporlar görülmediyse *C. albicans* dışlanabilir [92, 93]. Genellikle *C. albicans*' in klamidosporları, gerçek veya psödohiflerin ucunda tek tek olacak şekildedir. Buna karşın klamidosporu olan bir diğer tür *C. dubliniensis*' inkiler ise çok daha bol çiftler halinde veya üçlü, hatta bazen psödohifin ucundaki aynı bir taşıyıcı hücreye yapışmış halde bulunur [19]. *C. glabrata*, tomurcuklanan düzenli maya hücre kümeleri şeklinde görülür fakat psödohif oluşturmaz. *C. parapsilosis*, mısır unlu agarda ekim çizgileri boyunca çalı şeklinde görülen satellit üreme paterni yapar, ayrıca dev hif görüntüsü de saptanabilir. *C. kefyr* ise uzun, dikdörtgen şekilde blastokonidyalarının kümeler yapısı “suda yüzen kütükler” şeklinde görülmesi ile ayırt edilebilmektedir [92-94].



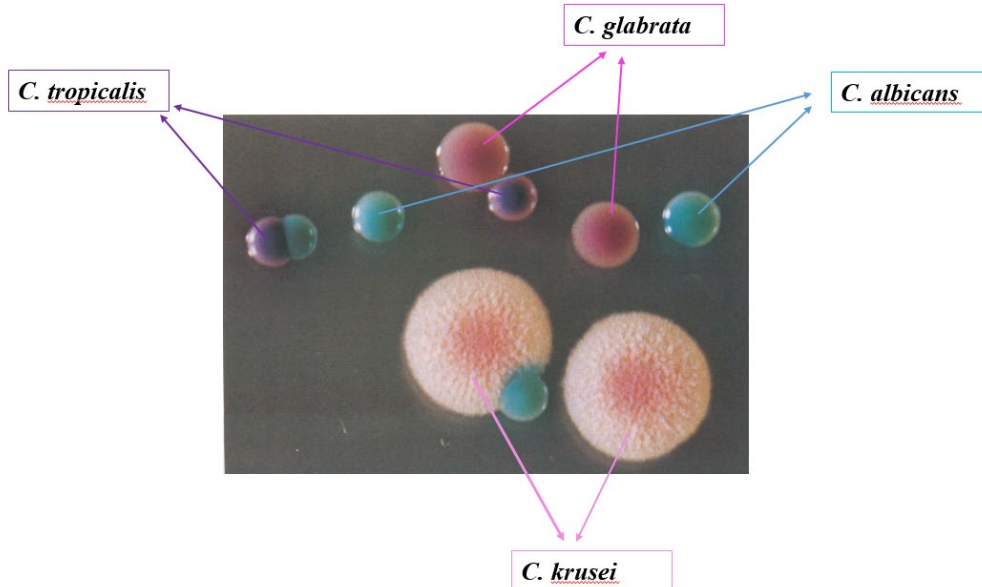
Şekil 2.5: *C. albicans* klamidospor [93]



Şekil 2.6: *C. dubliniensis* klamidospor [93]

Kromojenik Besiyerine Ekim:

Kandida türlerinin koloni renklerine göre hızlı bir şekilde identifikasyonunu sağlamak için kullanılan besiyeridir. Özellikle karışık kültürlerdeki farklı kandida türlerinin ayrımı için kromojenik agarların kullanılması tanıya yardımcı olmaktadır. Maya türleri tarafından üretilen, türe özgü enzimlerle tepkimeye giren kromojenik maddeler içerirler [94]. *C. albicans* genellikle sarı-yeşil veya mavi-yeşil renk değişikliği yapar. Ancak kromojenik agardaki türe göre renk değişiklikleri ticari besiyerlerinde firmaya göre farklılık gösterebilir, bu nedenle ticari besiyerinin önerileri dikkate alınmalı ve sonuçlar ona göre yorumlanmalıdır [94].



Şekil 2.7: CHROMagar kandida besiyerindeki dört farklı tür *Candida* kolonileri [95]

Bir çalışmada kandida tanımlanması için maliyet ve zaman açısından, kromojenik diferansiyel kültür ortamı olan CHROMagar ile SDA karşılaştırılmıştır. Çalışmada AIDS ve nötroopenik olan hastaların örneklerinden izole edilen 21 maya izolatında, her besiyeri için %95,2'lik bir genel duyarlılık gözlenmiş olup, CHROMagar üzerindeki birincil izolasyonun *C. albicans* için %100 duyarlı ve %100 özgül olduğu bulunmuştur. Bu nedenle araştırmacılar kromojenik agarın kandidaların ön tanımlanmasında ucuz ve hızlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca mikroskopide maya hücreleri görüldüğünde kromojenik agara doğrudan pasajlama yapılmasının da hızlı tanı için faydalı olabileceğini söylemektedir [96].

Biyokimyasal Testler:

Tiplendirmede kullanılan biyokimyasal testlerden biri olan karbonhidrat asimilasyon testinde, mayaların oksijen varlığında karbonhidratları tek karbon kaynağı olarak kullanabilme özelliği değerlendirilir. Karbonhidrat fermentasyon testi ise mayaların ortamdaki karbonhidratı anaerobik fermentasyon ile etanol ve karbondioksite dönüştürmesi esasına dayanır, gaz açığa çıkması fermentasyonun göstergesidir [86].

Üreaz testinde mayaların üreyi hidroliz edebilme yeteneği araştırılır. Genellikle üreaz negatif kandidaları üreaz pozitif diğer mayalardan ayırt etmede kullanılan bir testtir. Kandida türleri içerisinde hem üreaz pozitif hem de negatif türler vardır. Ancak klinik önemi olan türler genellikle üreaz negatiftir. *C. krusei* ise üreaz pozitifdir. Bu testle üreaz enzimi olan organizmalar üreyi parçalayarak amonyak açığa çıkarır ve ortamdaki pH değişikliğine bağlı besiyerinde bulunan fenol kırmızısı alkali ortamda sarı renkten koyu pembe renge dönüşür [23].

Hızlı trehaloz testi, *C. glabrata*'nın trehalozu asimile etme özelliğine dayanan bir testtir. Hızlı trehaloz broth besiyerinde 42°C de 3 saatlik inkübasyon sonrası sarı renk oluşumu testin pozitif olduğunu gösterir [86].

2.4.4.3. Serolojik testler

Özellikle yoğun bakım hastaları, hematolojik malignite tanılı ve immünsuprese olan hastalarda sık görülen kandideminin mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu durum, erken ve hızlı tanı koyarak tedaviye en kısa sürede başlamanın kritik önemini ortaya

koymaktadır. Tanıda etkenin kültürde üretilmesinin zaman alması ve duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle kültür bazlı olmayan yeni tanısal biyobelirteçler gündeme gelmiştir [97]. Kandideminin serolojik yöntemlerle tanısını koymak için çeşitli laboratuvar testleri geliştirilmiştir. Bu testler kandidaya özgü antikorlar, antijenler veya metabolitlerin tespitine dayanmaktadır [98]. Çalışılan testler mannan, D-arabinitol, enolaz ve 1,3-beta D-glukan'dır. Kültür yöntemlerine kıyasla daha erken dönemde enfeksiyonu saptayabilirler ve tedaviye yanıtın göstergesi olarak da kullanılabilirler. Hastaların yaklaşık %70'inde Mn ve anti-Mn testleri, kan kültürü pozitifleşmesinden 6-7 gün önce pozitif saptanmaktadır [99]. Kandidemi tanısında ESCMID kurallarına göre kan kültürü temel araştırma yöntemi olarak, 1,3-beta D-glukan, mannan antijen ve anti-mannan antikor testleri ise kanıt düzeyi 2 olarak önerilmektedir [100].

Birkaç çalışmada, nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda invazif kandidiyaz tanısı için dolaşımdaki kandida antijenleri, metabolitleri ve antikorlarının yanı sıra kandida DNA'sının kullanımı bildirilmiştir [101-105]. Ancak, şu anda geçerliliği kanıtlanmış bir yöntem bulunmamaktadır. Enzyme linked immunosorbent assay testleri (ELISA), kandida hücre duvarı ana bileşeni olan mannan (Mn) ve anti-mannan antikorlarının (anti-Mn) tespiti için geliştirilmiştir [106, 107].

Mannan Antijeni ve Anti-mannan Antikorları

Kandida türlerinin hücre duvarının en dış katmanı; epitel hücrelerine yapışmada, doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri tarafından tanınmada ve patojenite gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hücre duvarı ilgi odağı haline gelmiştir [108]. Kandida cinsinin kapsamlı antijenik analizleri ilk olarak Tsuchiya ve arkadaşları ve Fukazawa ve arkadaşları tarafından *C. albicans*, *C. tropicalis* üzerinde gerçekleştirilmiştir [108, 109]. Daha sonra Summers ve arkadaşları kandida cinsinin ana antijeninin kimyasal varlığının bir hücre duvarı polisakkariti olan mannan olduğunu göstermiştir [110].

Kandida türlerinin hücre duvarının dış tabakası O-glikozillenmiş ve N-glikozillenmiş oligosakkaritleri içeren mannoproteinlerden oluşmaktadır. Bu mannoproteinlerin konakçı-fungal etkileşimlerinde ve virülansta önemli olduğu gösterilmiştir. Mannan, humoral antikor yanıtına hakim olan güçlü bir antijenik

özelliğe sahiptir ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından tanınır [108]. Mannan antijeninin vücutta dolaşımdan klirensi hızlıdır, yarılanma ömrü iki saattir. Saptanabilmesi için tek serum örneği ile yetersiz kalabilir, sık örnekleme gerekir [111]. Özellikle sağlıklı bireylerde kandida türlerine karşı gelişen antikorlar mannanı kandan hızla uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle immünkompetan kişilerde tanı değeri sınırlıdır. Ancak immünkompromize kişilerde yeterli antikor yanıtı olmadığından mannan antijeninin aranması tanıya katkı sağlayabilir [62].

İmmüsuprese kişilerde antikor oluşmaması, pozitif antikor varlığının kolonizasyon ve enfeksiyonu ayıramaması, nötralizan antikorların bulunabilmesi, antijen ile antikorların uzaklaştırılabilmesi, mannan antikorunun dalak ve karaciğer tarafından hızla kandan uzaklaştırılması nedeniyle antikor aranma testlerinin duyarlılığı düşüktür [111]. Antikorlar arasında genel olarak serum IgG yanıtlarını ölçen analizler, IgM ölçen analizlerden daha iyi performans göstermiş ve daha hassas bulunmuştur [112].

Kandidemi kliniği bulgularının varlığında, ardışık alınan serumlarda antikor titresinin artış göstermesi enfeksiyon lehine değerlendirilebilir. Ayrıca antijen testleri ile kombine değerlendirildiklerinde tanıya daha yardımcı oldukları saptanmıştır. Bir meta analizde invazif kandidiyazis için mannan ve anti-mannan IgG antikorunun duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %58 ve %93, %59 ve %86 olarak bulunmuştur. En iyi sonuçlar ise mannan antijeni ve anti-mannan antikorun kombine kullanımı ile elde edilmiştir. Mannan ve anti-mannan kombine kullanımında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %83 ve %86 olarak bulunmuştur. En anlamlı sonuçların *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* enfeksiyonlarında alındığı görülmüştür. Bu testlerin negatif prediktif değeri (NPV) yüksek, pozitif prediktif değerleri (PPV) ise düşüktür [3]. Yapılan çalışmalara bakıldığında birden fazla biyobelirtecini birlikte kullanımı, tedavinin hızlı başlamasına yönelik hassasiyeti artırırken, aynı zamanda ampirik tedavinin kesilmesine yönelik negatif prediktif değeri de artırmaktadır [113]. Testler Avrupa'da kullanılmakta olup, henüz ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamıştır [62].

1,3-beta D-glukan

Mantarların hücre duvarının iskeletinin yapısına katılan 1,3-glukozidik bağ ile birleştirilmiş glukoz polimerlerinden oluşan hücre duvarı bileşendir [114]. Ancak panfungal bir belirteç olup *Cryptococcus* ve *Mucorales* hariç diğer mantarlarda da bulunur. Türe özgü ayırım yapmamasına rağmen klinik bulgular ortaya çıkmadan yaklaşık dört gün önce pozitifleşmekte, böylece erken tanıda avantaj sağlamaktadır [115]. *C. parapsilosis* enfeksiyonları için duyarlılık azalabilmektedir [116]. İnvaziv fungal enfeksiyonların ve kandideminin tanısı için FDA tarafından onaylanmıştır [117].

Selüloz membran ile hemodiyaliz yapılan hastalarda, plazma komponentlerinin parenteral infüzyonunda, cerrahi sünger ve gazlı bezlerle temas, kandida kolonizasyonu varlığında, bakteriyel enfeksiyonlarda, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonlarında, sefepim, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulonat ve meropenem kullanımında yalancı pozitiflik saptanabileceği belirtilmektedir [118]. Ayrıca bilirubin veya trigliserit içeren hiperpigmente serumların kullanımı, hastanın antifungal tedavi altında olması ve azitromisin kullanımı yalancı negatiflik gösterebilir [114]. Tek pozitif sonucun mutlaka başka bir örnek ile doğrulanması gerekmektedir. Kuvvetli negatif öngörü değeri sayesinde ise birçok mantar etkeninin neden olduğu invazif mantar hastalığını dışlamada yararlıdır [119]. Yapılan çalışmalarda 1,3-beta D-glukan için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 75-80 ve % 80 olarak bulunmuştur [120]. Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, invazif fungal enfeksiyon tanısının klinik bulgular ortaya çıkmadan 10 gün önce konulabildiği saptanmıştır. Ayrıca testin negatif prediktif değerinin de %100 olduğu belirtilmiştir [115].

***C. albicans* Germ Tüp Antikor Testi (CAGTA)**

Doku invazyonu ve biyofilm oluşumu sırasında ifade edilen bir hif proteinine (Hwp1) karşı oluşan spesifik IgG antikorlarını saptayan immunfloresans temelli bir testtir. Titre takibi ile antifungal tedaviye yanıtı izlemede önerilen bu test, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı yapılabilmesine de imkan sağlayabilir [117]. Testler genellikle IgG' nin tespitine yönelik olsa da IgM, IgA ve IgE tespitine yönelik testler de vardır. Bunlardan özellikle IgA'nın invaziv kandidiyazis tanısında yararlı bir

belirteç olduğu bildirilmiştir [121]. CAGTA, mannan antijeni ve 1,3-beta D-glukan ile birlikte değerlendirildiğinde negatif prediktif değeri yükselmektedir. Yapımının zaman alıcı ve zahmetli olması dezavantajı olup geliştirilmeye devam edilmektedir [122]. Farklı raporlarda, CAGTA'nın invazif kandidiyaz için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %42-96 ve %54-100 arasında değişmiştir [122-125]. Yapılan bir çalışmada ise CAGTA duyarlılığı derin yerleşmiş kandidiyazla komplike olan kandidemi için %69 iken, derin yerleşmiş kandidiyaz yokluğunda kandidemi için yalnızca %5 olarak bulunmuştur [123]. Ek olarak CAGTA'nın duyarlılığının, *C. tropicalis*'in neden olduğu enfeksiyonlarda diğer kandida türlerine göre daha düşük olduğu belirtilmiştir [117].

D-arabinitol ve Enolaz

D-arabinitol bazı kandida türlerinin metabolik ürünü olup invazif kandidozlu hastaların idrarında miktarının arttığı tespit edilmiştir. Test sık sık tekrarlanırsa, duyarlılığı ve özgüllüğü yükselir [126]. Böbrek yetmezliği durumunda düzeyi artacağından serum D-arabinitol/kreatinin oranı kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu nedenle tanı yerine, hastalık izleminde kullanılması önerilmektedir. *C. glabrata* ve *C. krusei* bu metaboliti üretmediklerinden bu etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda D-arabinitol tespit edilemez [80, 127].

Kandidaların sitoplazmik bir antijeni olan enolaz ise tanıda ümit verici bir antijen olup ardışık alınan kanlarda aranmasının duyarlılığı arttıracığı kabul edilmektedir. Ayrıca enolazın yüzeysel kandidiyazlarda serumda saptanmaması bir avantaj sağlamaktadır [128].

2.4.4.4. Moleküler testler

Kandidemi tanısında kan kültürlerinin geç sonuç vermesi, serolojik testlerin tek başına kullanıldıklarında duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle daha hızlı sonuç veren, duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksek olan testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu tanı testlerinden birisi polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testidir. Fakat PCR standardizasyonunun olmaması nedeniyle tanıda kullanılacak ek yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları; MALDI-TOF-MS, Yeast Traffic Light PNA-FISH (Protein nucleic acid fluorescence in situ hybridization) ve T2 Candida

Panel yöntemleridir [129, 130].

PCR (Polymerase Chain Reaction)

Moleküler amplifikasyon teknikleri, klinik bir örnekte bulunan küçük miktardaki mantar DNA'sını doğrudan tespit edip analizleyerek hızlı bir şekilde tespit ve tanımlamaya olanak tanır. Ayrıca bu moleküler yöntemler tanı için kullanılabilmesinin yanı sıra tür tanımlaması, antifungal direnç, epidemiyolojik amaçlarla da kullanılabilir. Çeşitli genetik dizileri (18S rDNA, 28S rDNA, 5,8S rDNA, dahili transkripsiyonlu ara bölgeler ve mitokondriyal DNA) hedef alan çoklu PCR testleri kan, serum, plazma, bronkoalveolar lavaj (BAL), steril sıvılar ve dokular gibi farklı örneklerde mantarların tespiti için geliştirilmiştir. Kullanılan primerlere bağlı olarak, mantar patojenleri panfungal veya daha spesifik bir şekilde tespit edilebilir. Çeşitli tekniklerin duyarlılığı ve özgüllüğü değişkendir ancak klasik kültür tabanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında moleküler yöntemlerin duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır [130]. PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllükleri %85 üstünde olduğu çalışmalarda bildirilmiştir; fakat standardizasyonu yapılmadığından klinik kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca bu testler maliyet olarak da dezavantajlıdır. 54 çalışmayı içeren, 4694 hastanın dahil edildiği meta-analizde, 963 kanıtlanmış/olası ve muhtemel invazif kandidiyazis tanısında PCR'in performansı değerlendirilmiştir. Olgularda duyarlılık %95, özgüllük %92 olarak bulunmuştur [131]. Kandideminin tespiti için yapılan başka bir çalışmada ise duyarlılığı kan kültürüne benzer olarak saptanmış [132]. Erken tanıda PCR ile kan kültürünü karşılaştıran 109 kandidemi hastası ile yapılan bir çalışmada, PCR ile kandidemi tespitinin kan kültürü pozitifliğinden 4 gün önce saptandığı bulunmuştur. Ek olarak, tam kan örneğine kıyasla serum ve plazma ile uygulandığında daha iyi bir performans gösterdiği ve duyarlılığın daha yüksek olduğu gözlenmiştir [133]. Kandida için FDA onaylı PCR testleri yoktur, ancak diğer mantarları ve/veya bakterileri tespit edebilen multipleks formatlar dahil olmak üzere birden fazla ticari ve kurum içi testler mevcuttur. Ticari multipleks PCR testleri genellikle beş en yaygın patojenik kandida türünü (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*) hedef almaktadır. Çok merkezli çalışmalarda invazif kandidiyazis tanısı için hiç bir PCR testi doğrulanmamıştır ve herhangi bir ticari testin üstün olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur [62].

Candida T2 Manyetik Rezonans Testi (T2Candida)

T2Candida paneli ve T2Dx cihazı *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısında kullanılmak üzere 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. T2Candida testi, bir kan örneğinden 3 ile 5 saat içinde 1-3 koloni oluşturan birim/mL kadar az kandidayı tespit edebilir. Kan kültürlerinden çok daha hızlıdır. Test, maya hücrelerini parçalayarak DNA açığa çıkarır; hedef DNA'yı kopyalar ve MR teknolojisiyle çoğaltılmış DNA'yı tespit eder [134]. FDA'nın T2Candida izni, çok merkezli DIRECT çalışmasından elde edilen verilere dayanmaktadır. 1801 hastayı kapsayan bu çalışmada, T2Candida'nın duyarlılığı %91 ve NPD %100 saptanmıştır [135]. DIRECT2 çalışmasında ise nötropenik ve önceden antifungal kullanan hastalarda kan kültürüne göre takipte pozitiflik saptama oranı daha fazla olduğu bulunmuştur. T2Candida, kan kültürlerine kıyasla kandida saptama ve tür tanımlama sürelerini kısaltıp, etkin antifungal tedavinin erkenden başlanmasına olanak sağlayarak, gereksiz antifungal kullanımını ortadan kaldıracaktır [136].

Tablo 2.3: Farklı popülasyonlarda kandidemi prevalansı ve kültür dışı testlerin beklenen PPV'leri ve NPV'leri [62]

Prevalans (%)	Temsili Hasta	Mannan/Anti-mannan ve BDG		PCR		T2 Candida	
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
0,4	Kan kültürü alınan herhangi bir hastanede yatan hasta	1	99,9	3	>99,9	15	>99,9
1	Yoğun bakıma kabul edilen hasta	4	99,7	8	99,9	31	99,9
2	Febril nötropeni ve ampirik antifungal tedavi öncesi kandidoz riski olan hasta	7	99,7	16	99,8	47	99,8
3	Sepsis, şok veya yoğun bakımda 3-7 günden fazla kalan hasta	10	99,2	22	99,6	67	99,7
10	Klinik tahmin modellerine göre yüksek kandidoz riski taşıyan hasta	31	97	50	98,8	82	99,2

MALDI-TOF MS (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight massspectrometry)

Bakteri ve mantarların tanımlanmasında kullanılan matris destekli lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş süresi (MALDI-TOF) kütle spektrometrisi (MS)

tekniki, klinik izolatların protein profillerini tespit ederek patojenleri tür seviyesinde tanımlamaktadır [137]. Örnek metal bir plak üzerine damlatılır, üzerine bir matriks solüsyonu koyularak havada kurutulur. MS aygıtı içine yerleştirilip lazer ışınları ile vuruşlar yapıldıktan sonra, matriks ışığı emerek hedef molekül (DNA veya proteinler) haline dönüştürür. Tek yükü olan yalnızca tek bir iyonize tür edildikten sonra elektrik veya manyetik alandan geçirilerek protein profillerini çıkarır. Birçok maya türünden elde edilen geniş bir protein veri tabanıyla karşılaştırarak sonuç verir. Kısacası MALDI-TOF MS, çalışılan örnekteki mikroorganizmanın oluşan protein parmak izlerini referans kütüphanesiyle karşılaştırarak çalışmaktadır [129, 138]. Klinik laboratuvarlar tarafından mikroorganizmaların rutin tanımlanması için benimsenmiş bir yöntem olup günümüzde kullanılmaktadır [139]. Kültür besiyerlerinden ve direkt pozitif kan kültür şişelerinden yapılabilir ve 30 dakika-2 saat arasında sonuç verebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre mayaların tanımlanmasında MALDI-TOF MS'in başarı oranını %85-100 arasında değişmektedir [129]. Ayrıca bu yöntem ile mantar türleri ve antifungal duyarlılıklar da belirlenebilmektedir. Tanımlaması geleneksel biyokimyasal yöntemlerle oldukça zor olan *C. auris* için en uygun ve kesin tanı yöntemidir [140, 141].

PNA-FISH (Protein Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization)

FDA tarafından onaylanan yeni nesil floresan işaretli üç problu bir hibridizasyon sistemidir. Klinik örneklerdeki mayaların genomları üzerindeki rRNA genini hedef alan ve bu hedef bölgelerin tanımlanması için floresan mikroskobu altında floresan problemleri kullanılarak yapılan tekniktir. Yaklaşık 90 dakika içerisinde kandida türleri ayırt edilebilmektedir. 5 adet kandida türünün (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*) hızlı bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Yapılan çalışmada duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 99 ve % 98 olarak bildirilmiştir [142].

2.4.5. Tedavi

Antifungal tedavinin erken dönemde başlanması prognoz açısından önemlidir. Septik şok hastalarında antifungal tedavinin her bir saat gecikmesinin mortalitede %12 artışa sebep olduğu gösterilmiştir [143].

Kandidemisi olan tüm hastalar mutlaka etkin antifungal ilaç ile tedavi edilmelidir. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları; kandideminin sonlanmasını izleyen 14 gün boyunca tedavinin devamını önermektedir. Bu nedenle üremesiz kültür görülene kadar her gün en az bir kan kültürü alınmalıdır. Santral kateteri olan hastalarda kateter mümkünse çıkarılmadır, kateterin çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda ise biyofilm etkinliği de olan amfoterisin B veya ekinokandinlerin tercih edilmesi vurgulanmıştır [144]. Metastatik kandida lezyonu olmayan hastalarda tedavi kan kültüründe üreme olmadığı görüldükten sonra 14 gündür. Kandidemili tüm hastalarda başlangıç tedavisinin yedinci gününde ayrıntılı fundoskopik muayene ile göz tutulumu olup olmadığı incelenmelidir, göz tutulumu olan hastalarda tedavi süresi en az 4-6 haftadır. Endokardit saptanan hastalarda tedavi kapak değişimi yapıldıktan sonra en az 6 haftadır [61].

Tedavi yaklaşımı; profilaktik, ampirik, preemptif, ve hedefe yönelik tedavi olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır.

1- Profilaktik Tedavi: Henüz semptomu olmayan fakat fungal enfeksiyon açısından riskli olan hastalarda, kandidemi gelişmemesi için uygulanan tedavidir. Profilaktik tedavide en sık önerilen ajan flukonazoldür. Bazı çalışmalarda non-albicans kandida türlerinin sıklığının artışı sebebiyle ekinokandinlerin de profilaktik tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir [145, 146]. ESCMID önerilerine göre profilaksi önerilen hastalar yakın zamanda abdominal cerrahi geçirmiş, tekrarlayan gastrointestinal perforasyonlar veya anastomoz kaçağı olanlardır [144].

2- Ampirik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından riskli olan ve nedeni açıklanamayan ateşi olan hastalarda veya steril olmayan alanlarda kandida üremesi olduğunda, olası invazif kandidiyazis 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 [147]. YBÜ hastalarında verilen ampirik tedavinin mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmemiştir. Bu durum, erken dönemde enfeksiyonun varlığını

destekleyen testlerin geliştirilerek, bunlara dayalı bir tedavi seçeneğini gündeme getirmiştir [148].

3- Preempitif Tedavi: Fungal enfeksiyonun dışlanamadığı klinik ve laboratuvar bulgular varlığı, 1,3-beta D glukozilasyon pozitifliği ve yüksek kolonizasyon indeksi gibi invazif kandidiyazis olasılığının yüksek olduğu durumlarda başlanan tedavi yöntemidir [146].

4- Hedefe Yönelik Tedavi: Kandida üremesinin gösterildiği, kanıtlı enfeksiyonun varlığında uygulanan tedavi şeklidir [149].

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. Ek olarak antifungal ajan seçiminde bazı kandida türlerinin belirli antifungallere karşı doğal dirençli veya düşük duyarlı olabileceği bilinmelidir. Örneğin *C. krusei*'nin flukonazole karşı doğal dirence sahiptir; *C. glabrata*'da tedavi dozu ile ilişkili flukonazole direnç varken, *C. lusitanae* türünde amfoterisin B'ye karşı direnç olabileceği mutlaka bilinmelidir [144].

Kandidemi tedavisi planlanırken hastaların nütropeni varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. IDSA tarafından 2009 yılında yayınlanan rehberde kandidemili hastaların tedavisi nütropenik ve nütropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi olarak ele alınmıştır. Buna göre; nütropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde ilk seçenek flukonazol, ekinokandin veya anidulafungin olarak belirtilmiştir. Yakın zamanda flukonazol maruziyeti olan veya genel durumu orta ve ağır olan hastalar için ekinokandinlerle tedaviye başlanması önerilmektedir. Flukonazol daha az kritik olan hastalarda, önceden flukonazol maruziyeti olmayanlarda, ekinokandin ile tedavi başlanıp sonrasında hemodinamik olarak stabil olan ve izole edilen kandida türünün flukonazol duyarlı olması durumunda verilmelidir. Yaygın kandida enfeksiyonu (hematojen yayılımı) olmayan hastalarda, kan kültüründe kandida negatifleştikten, semptom ve bulgular düzeldikten sonra, tedaviye 14 gün daha devam edilmelidir. Nütropenik kandidemili hastalarda ekinokandin grubu antifungal ajanlar veya

amfoterisin B önerilmektedir. Flukonazol maruziyeti olmayan ve daha az kritik hastalarda alternatif tedavi olarak flukonazol ile başlanabileceği de vurgulanmaktadır. Nötropenin düzelmesi sonrasında elde edilen negatif kan kültürlerinin ardından, 14 gün daha tedavinin devam edilmesi uygun görülmüştür [26, 144].

Antifungal ilaçlardan olan azoller, mantar hücre membranındaki ergosterol biyosentezinde rol alan lanosterol 14- α demetilaz enzimini inhibe eden antifungal ilaç grubudur. Azol ailesinde imidazoller (ketokonazol ve mikonazol) ve triazoller (flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, isavukonazol, ravukonazol, albakonazol) bulunmaktadır. Birçok farklı sitokrom P450 enzimiyle etkileşime girmesi nedeni ile ilaç etkileşimine dikkat edilmedir. Ekinokandinler; içinde kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin yer almakta olup mantar hücre duvarında glukanın sentezinde yer alan 1,3-beta D glukon sentaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Kandida türlerine karşı konsantrasyona bağlı fungisidal etkilidirler ve biyofilme de iyi etkinlik gösterirler. Poliyenler grubuna ait olan amfoterisin B, mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergosterole bağlanarak etki eder. Hücre içindeki potasyum, magnezyum, şekerler ve metabolitlerin hücre dışına sızmasına yol açarak membranın ozmotik bütünlüğünü bozarak ölümüne neden olmaktadır [150].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması için Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 14.08.2024 ve Karar No: 14-4) alınmıştır (Ek A).

Tez çalışmamız finansal olarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20240904 numaralı proje ile desteklenmiştir (Ek B).

3.1. Güç Analizi

ROC analizinin geçerli ve güvenilir sonuçlar üretebilmesi için %95 güven düzeyinde, %80 güç ile AUC değeri 0,84 olarak alındığında (yokluk hipotezinde AUC =0,50) çalışmaya minimum her grupta en az 21 kişi alınması gerekmektedir [2].

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamız, kandidemi gelişen hastaların erken ve doğru teşhisinde mannan antijeni, beta-D-glukan ve anti-mannan IgG antikorunun etkinliğini araştırmak amacıyla prospektif gözlemsel bir araştırma olarak planlamıştır.

Çalışmamıza Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Eylül 2024 ve Şubat 2025 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve kliniklerde yatan, kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan 18 yaş ve üzeri 34 adet kandidemi hastası dahil edilmiştir. Kandidemi hastaları ile karşılaştırma yapmak üzere iki ayrı kontrol grubu belirlenmiştir. Bakteriyemi hasta kontrol grubunda; 18 yaş ve üzerinde kliniklerde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan, kan kültüründe bakteri üremesi saptanan 27 adet bakteriyemi hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşın altında olan ve kan kültüründe üreyen etkenin kontaminasyon olarak düşünüldüğü hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Sağlıklı kontrol grubunda; 18 yaş ve üzerinde enfeksiyon lehine şikayeti ve bulgusu olmayan, son 15 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 27 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen toplam olgu sayısı 88'dir.

3.3. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmaya katılan hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış nedeni, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), karaciğer hastalığı, akciğer hastalığı, hematolojik ve solid malignite, transplantasyon, edinsel immünyetmezlik sendromu (EIYS) gibi altta yatan kronik hastalıkları, kandidemi açısından risk faktörleri olarak santral venöz kateter, üriner kateter, batında dren ve perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) varlığı, total parenteral nutrisyon (TPN) alımı, son 3 ayda hastane yatış öyküsü, son 3 ayda kemoterapi, immünsüpresif tedavi, kortikosteroid ve 1 haftadan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, mekanik ventilasyon, nötropeni, kandida kolonizasyonu, son 1 ayda geçirilen akut pankreatit, abdominal cerrahi öyküsü, üreme öncesi toplam hastane/YBÜ yatış süresi, kandidemi etkeninin türü, başlanan antifungal tedavi ve süresi, eşlik eden bakteriyemi varlığı ve kandidemi gelişiminden sonraki ilk 28 gün içindeki mortalite oranları kayıt edildi.

Hastaların laboratuvar incelemeleri açısından; ilk pozitif kan kültürünün alındığı güne ait laboratuvar sonuçları esas alındı. Lökosit (WBC), nötrofil (NEUT), trombosit (PLT), C-Reaktif protein (CRP), prokalsitonin kan düzeyleri kayıt edildi. Kandida skoru, Kandida kolonizasyon indeksi, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) ve Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) hesaplandı.

3.4. Serumda Mannan Antijeni, Anti-mannan Antikoru IgG ve 1,3-beta D-glukan Düzeylerinin Ölçümü

Sepsis olduğu şüphelenilen hastalardan alınan kan kültürleri BACTEC™ FX (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü sisteminde 5 güne kadar takip edildi. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden Gram boyama yapıldı ve %5 koyun kanlı agar (Aklab, Türkiye), çikolata agar (Aklab, Türkiye), Eozin Metilen Blue (EMB) agar (Aklab, Türkiye) besiyerlerine pasajlar yapılarak % 5'lik karbondioksitli (CO₂) etüvde 35,5°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında üreyen kolonilerden maya ve bakterilerin tür tanımı için matriks destekli lazer desorpsiyon

iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI TOF MS), VITEK MS (BioMerieux, Fransa) kullanıldı.

Kan kültürleriyle eş zamanlı olarak jelli serum tüplerine alınan kan örnekleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum, sarı renkli üst faz ependorf tüplerine aktarıldı. Kan kültüründe anlamlı üreme saptanan örnekler çalışmaya dahil edildi ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü bütün örnekler uygun koşullarda çözüldü. Serumda mannan antijeni düzeylerini saptamak için; Candida Mannan Assay ELISA kiti (Dynamiker, Çin), anti-mannan IgG düzeyini saptamak için; Platelia™ *Candida* Ab Plus ELISA kiti (Bio-Rad®, Fransa), 1,3-beta D-glukan düzeyini saptamak için; BDG ELISA Kiti (BTLAB, Çin) kullanıldı. Testlerin çalışma prosedürleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. Test protokolü takip edilerek örneklerin absorbansları 450 nm'de mikropłaka okuyucu (Thermo Scientific, Amerika) kullanılarak ölçüldü ve standartlar kullanılarak konsantrasyon değerleri belirlendi.

Üretici kesme değerleri şu şekildeydi: mannan antijeni için <50 pg/mL negatif, ≥50 ile <100 pg/mL belirsiz, ≥100 pg/mL pozitif. Anti-mannan antikoruna için <5 AU/mL negatif, ≥5 ile <10 AU/mL belirsiz, ≥10 AU/mL pozitif. BDG için üretici firma tarafından cut-off değeri belirlenmeyip istatistiksel analiz sonucu bulunan cut-off değerinin baz alınması önerildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise ortalama, standart sapma, medyan, 1. ve 3. çeyreklikler olarak verildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ki kare ve Fisher Freeman Halton testleri kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı, ikiden fazla bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında ise Kruskal Walli testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda post hoc yöntemi olarak Dunn testi kullanıldı. Hasta ve kontrolleri ayırt etmede kullanılabilecek biyobelirteçlerin kullanımının değerlendirilmesi amacıyla Receiver operating characteristic (ROC)

analizi yapıldı. Area under the curve (AUC) hesaplandı ve anlamlılıkları değerlendirildi. Biyobelirteçlerin ayırt ediciliğini değerlendirmek amacıyla duyarlılık, seçicilik, negatif ve pozitif olabilirlik oran (LR) ve diagnostic odds ratio (DOR) değerleri hesaplandı. Optimum kesim noktasının belirlenmesinde Youden indeksi kullanıldı. Biyobelirteçlerin kombine şekilde tanı testi olarak kullanılabilme durumları için ise lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı, hesaplamalarda SPSS (version 28), MedCalc (version 12.3.0.0.) programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Kandidemi hasta grubunda 34, bakteriyemi kontrol grubunda 27 ve sağlıklı kontrol grubunda 27 olmak üzere çalışmamıza toplam 88 olgu dahil edildi.

4.1. Hastaların Demografik Verileri Ve Klinik Özellikleri

Kandidemi grubundaki hastaların %47,1'i kadın (n=16), %52,9'u erkekti (n=18). Bakteriyemi grubundaki hastaların %40,7'si kadın (n=11), %59,3'ü erkekti (n=16). Sağlıklı grubundaki kişilerin %55,6'sı kadın (n=15), %44,4'ü erkekti (n=12). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,549). Kandidemi hastalarının yaş ortalaması 68,4±14,5, bakteriyemi hastalarının yaş ortalaması 67,5±12,4 idi. Sağlıklı olguların yaş ortalaması ise 38±13,3 olup, diğer iki grubun yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001). Kandidemi ve bakteriyemi hastaları arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmedi (p=0,891). Kandidemi hastalarının %88,2'sinin en az bir komorbid hastalığı vardı (n=30). 21 hastada HT (%61,8), 19 hastada solid malignite (%55,9), 13 hastada DM (%38,2), 11 hastada ise KKY (%32,4) mevcuttu. Kandidemi için risk faktörlerine baktığımızda; kandidemi grubunun %97,1'inde son 3 ayda hastane/YBÜ yatış öyküsü (n=33), %55,9'unda son 3 ayda KT/immünsüpresif kullanımı (n=19), %100'ünde son 3 ayda 1 haftadan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (n=34), %73,5'ünde SVK (n=25), %94,1'inde üriner kateter (n=32), %35,3'ünde TPN kullanımı (n=12), %52,9'unda mekanik ventilasyon (n=18), %61,8'inde kandida kolonizasyonu (n=21) öyküsü mevcuttu ve bakteriyemi grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001, p=0,001, p<0,001, p=0,002, p<0,001, p=0,029, p=0,006, p<0,001). 28 günlük mortalite, kandidemi grubunda %70,6 olarak saptandı (n=24), diğer iki kontrol grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

	Kandidemi grubu (n=34)	Bakteriyemi grubu (n=27)	Sağlıklı grubu (n=27)	p değeri
Cinsiyet n (%)				0,549
Kadın	16 (47,1)	11 (40,7)	15 (55,6)	
Erkek	18 (52,9)	16 (59,3)	12 (44,4)	
Yaş [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	68,4±14,5 70 (57-77)	67,5±12,4 69 (59-76)	38±13,3 32 (29-47)	<0,001
Altta yatan kronik hastalıklar n (%)				
HT	21 (61,8)	18 (66,7)	3 (11,1)	<0,001
DM	13 (38,2)	14 (51,9)	2 (7,4)	0,002
KKY	11 (32,4)	9 (33,3)	1 (3,7)	0,013
KBY	4 (11,8)	4 (14,8)	1 (3,7)	0,454
Karaciğer hastalığı	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,33
Akciğer hastalığı	8 (23,5)	5 (18,5)	0 (0)	0,018
Hematolojik malignite	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	1
Solid malignite	19 (55,9)	4 (14,8)	0 (0)	0,001
Transplantasyon	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,33
HIV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Kandidemi risk faktörleri n (%)				
Son 3 ayda hastane/YBÜ yatış öyküsü	33 (97,1)	12 (46,2)	0 (0)	0,001
Son 3 ayda KT/immünsüpresif kullanımı	19 (55,9)	4 (14,8)	0 (0)	0,001
Son 3 ayda kortikosteroid kullanımı	5 (14,7)	2 (7,4)	0 (0)	0,112
Son 3 ayda 1 haftadan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	34 (100)	11 (40,7)	0 (0)	0,001
Abdominal cerrahi öyküsü	8 (23,5)	4 (14,8)	0 (0)	0,014
Nötropeni	4 (11,8)	1 (3,7)	0 (0)	0,182
SVK	25 (73,5)	9 (33,3)	0 (0)	0,001
Üriner kateter	32 (94,1)	12 (44,4)	0 (0)	0,001
PEG	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,33
TPN	12 (35,3)	3 (11,1)	0 (0)	0,001
Hemodiyaliz	4 (11,8)	3 (11,1)	0 (0)	0,188
Batında dren	7 (20,6)	3 (11,1)	0 (0)	0,039
Mekanik ventilasyon	18 (52,9)	5 (18,5)	0 (0)	0,001
Akut pankreatit	1 (2,9)	2 (7,4)	0 (0)	0,498
Kandida kolonizasyonu	21 (61,8)	1 (3,7)	0 (0)	0,001
Mortalite n (%)	24 (70,6)	6 (23,1)	0(0)	0,001

Kandidemi grubunda, kandidemi gelişene kadar hastanede geçirilen gün sayısı ortalama $23,79 \pm 22,19$ idi. 34 kandidemi hastasının 4'ünde etken *C. albicans* (%11,8), 30'unda *albicans* dışı *Candida* türleri (%88,2) saptandı. En sık izole edilen tür *C. auris* (%29,4) olup, bunu *C. glabrata* (%23,5), *C. parapsilosis* (%14,7) ve *C. tropicalis* (%11,8) izledi. Hastaların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar 33 hastada mikafungin (%97,1) ve 1 hastada flukonazol (%2,9) olarak belirlendi. 9 kandidemi hastasına (%26,4) eşlik eden bakteriyemi varlığı saptandı. En sık eşlik eden bakteri türü %44,4 *Klebsiella pneumoniae* idi (n=4) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Kandidemi hastalarında üreyen etken ve eşlik eden bakteri türleri

Kandidemi grubu	
(n=34)	
Kandidemiye kadar hastanede geçirilen gün sayısı [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	23,79±22,19 17 (5,75-30,5)
Üreyen kandida türü n (%)	
<i>C. albicans</i>	4 (11,8)
<i>C. tropicalis</i>	4 (11,8)
<i>C. auris</i>	10 (29,4)
<i>C. glabrata</i>	8 (23,5)
<i>C. parapsilosis</i>	5 (14,7)
<i>C. kefyra</i>	2 (5,9)
<i>C. orthopsilosis</i>	1 (2,9)
Başlanan antifungal tedavi n (%)	
Mikafungin	33 (97,1)
Flukonazol	1 (2,9)
Eşlik eden bakteriyemi varlığı n (%)	9 (26,4)
Eşlik eden bakteri türü n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (22,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (22,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (44,4)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (11,1)

4.2. Hastaların Laboratuvar Testleri ve Risk Skorları

Kandidemi grubunda ölçülen ateş ortalaması, bakteriyemi grubunun ateş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$). Kandidemi ve bakteriyemi grubunun ölçülen lökosit ve nötrofil ortalama değerleri sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek, trombosit ortalama değerleri ise anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,016$). Lökosit ve nötrofil ortalama değerleri, kandidemi grubunda bakteriyemi grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,019$), trombosit değerleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,612$). Ortalama CRP değerleri kandidemi ve bakteriyemi grubunda, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, kandidemi ve bakteriyemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,927$). Kandidemi ve bakteriyemi grubunda ölçülen ortalama prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$). Kandidemi hastalarında hesaplanan ortalama kandida risk skoru; $3,18\pm 1,08$ olarak bulundu. Yüksek risk için eşik değerin 2,5 olduğu kandida risk skorunda hastaların %82,4'ünde skor 2,5 üzerindiydi ($n=28$). KİKİ ortalama $0,57\pm 0,21$ olarak hesaplandı. Yüksek risk için eşik değerin 0,5 olduğu bu indekste hastaların %52,9'unda skor 0,5 ve üzerindiydi ($n=18$). Hastalarda hesaplanan NEWS skoru ortalaması kandidemi grubunda $8,53\pm 3,04$, bakteriyemi grubunda $6,52\pm 4,14$ bulundu. MEWS skoru ortalaması ise kandidemi grubunda $5,94\pm 2,22$, bakteriyemi grubunda $4,36\pm 2,48$ bulundu. Kandidemi grubunda hesaplanan NEWS ve MEWS skor ortamları, bakteriyemi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,014$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Hastaların laboratuvar testleri ve risk skorları

	Kandidemi grubu (n=34) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	Bakteriyemi grubu (n=27) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	Sağlıklı grubu (n=27) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	p değeri
Ateş	37,34±0,48 37,35 (36,9-37,7)	37,78±0,62 37,8 (37,4-38,2)	36,51±0,28 36,5 (36,3-36,8)	0,001
WBC (10³/µl)	11,48±8,29 11,85 (4,62-16,72)	16,14±11,4 13,1 (10,3-19,4)	7,57±1,57 7,7 (6,4-8,4)	0,001
NEUT (10³/µl)	9,84±7,56 9,4 (3,55-15,4)	13,27±7,16 11,4 (8,7-17,4)	4,35±1,29 4,1 (3,3-5,3)	0,001
PLT (10³/µl)	221,21±178,48 198 (65,5-330,25)	230,96±111,45 212 (147-299)	285,26±43,57 278 (256-314)	0,016
CRP (mg/L)	204,38±101,36 201 (134,25-274,75)	197,41±88,38 204 (141-256)	3,3±4,35 2 (1-5)	0,001
Prokalsitonin (ng/mL)	22,52±52,06 3,15 (0,7-14,02)	25,29±46,99 4,8 (0,7-19,7)	-	0,37
Kandida skoru	3,18±1,08 3 (3-4)	-	-	-
Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ)	0,57±0,21 0,66 (0,33-0,68)	-	-	-
NEWS	8,53±3,04 8 (6-11)	6,52±4,14 5 (3-9,5)	-	0,009
MEWS	5,94±2,22 6 (4-8)	4,36±2,48 4 (2,5-7)	-	0,014

4.3. Mannan Antijeni, Anti-mannan Antikoru IgG ve 1,3-beta D-glukan Düzeylerinin Analizi

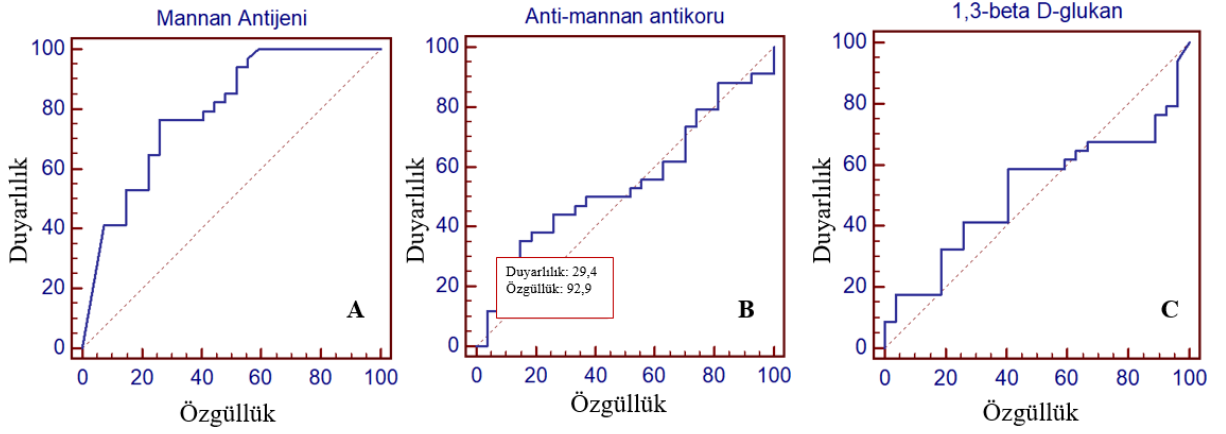
Gruplar arasında mannan antijeni (MN Ag) ve anti-mannan IgG (MN Ab) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), beta D-glukan (BDG) düzeyi için anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,17$). MN Ag kandidemi grubunda, bakteriyemi ve sağlıklı gruba kıyasla anlamlı yüksek bulundu (sırayla $p<0,001$, $p<0,001$). MN Ab sağlıklı grupta, kandidemi ve bakteriyemi grubuna kıyasla anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,018$), fakat kandidemi ve bakteriyemi grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,692$).

Tablo 4.4: Grupların biyobelirteç analiz sonuçları

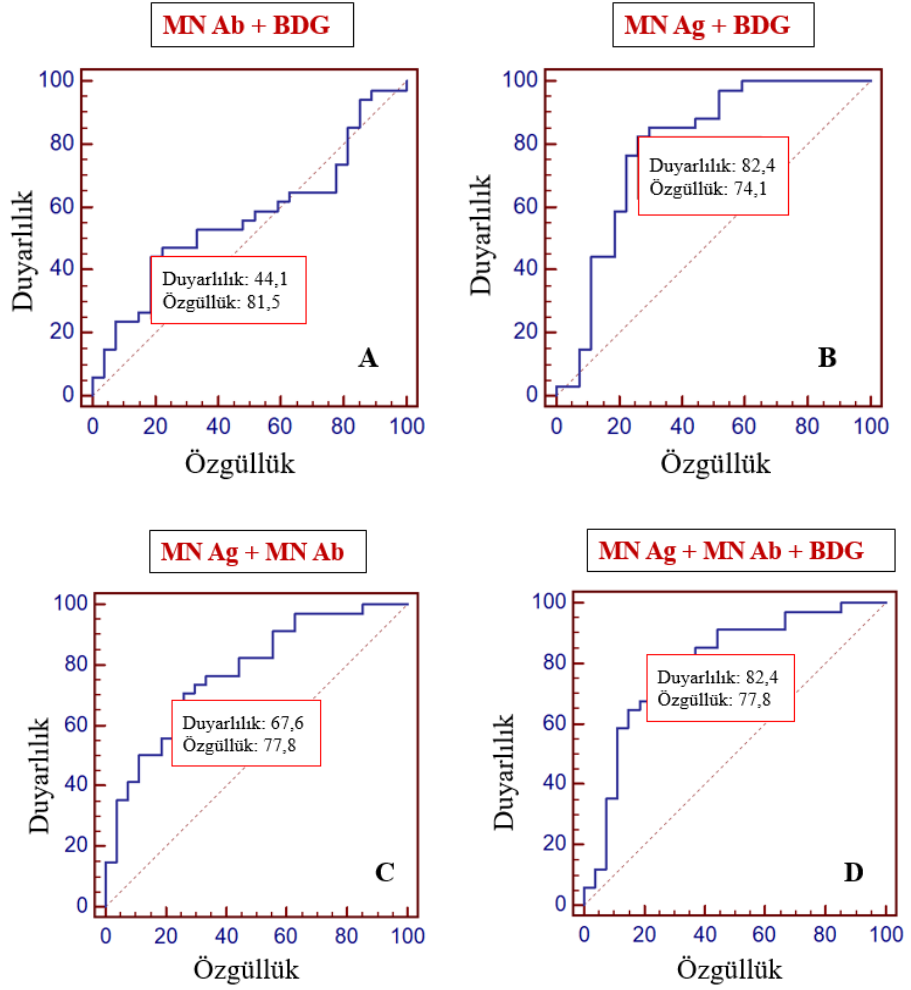
	Kandidemi grubu (n=34) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	Bakteriyemi grubu (n=27) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	Sağlıklı grubu (n=27) [Ortalama±SS, Ortanca (Q1-Q3)]	p değeri
MN Ag (pg/mL)	310,28±173,41 295,68 (134,33-500)	144,01±147,18 100,38 (31,63-198,13)	60,36±46,14 42,17 (25-95,58)	<0,001
MN Ab (UA/mL)	14,3±11,06 11,4 (6,34-21,79)	12,32±11,53 11,21 (6,17-15,62)	3,56±3,54 1,98 (1,32-4,45)	<0,001
BDG (ng/L)	568,42±621,91 308,42 (239,38-499,35)	407,05±409,21 334,88 (256,45-366,14)	869,72±745,91 562,4 (244,4-1685,8)	0,17

Kandidemi grubu, bakteriyemi grubu ile karşılaştırılarak kandidemi tanısını ön görme performansı için ROC eğrisi analizi yapıldı. Analiz sonucu MN Ag AUC değeri 0,792 (%95 CI: 0,67-0,886), duyarlılık %76,47, özgüllük %74 olarak ölçülmüş olup MN Ag'nin kandidemiyi saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$), fakat MN Ab ve BDG biyobelirteçleri için anlamlılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,504$, $p=0,851$). Testler kombine olarak kullanıldığında; MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda AUC değeri 0,778 (% CI: 0,653-0,874), duyarlılık %67,6 ve özgüllük %77,8 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). MN Ag ve BDG kombinasyonunda AUC değeri 0,792 (%95 CI: 0,669-0,885), duyarlılık %82,4, özgüllük %74,1 saptandı ve anlamlı bulundu ($p<0,001$). Fakat MN Ab ve BDG kombine edildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,375$). MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçü birlikte kombine edildiğinde AUC değeri 0,806 (%95 CI: 0,685-0,896), duyarlılık 82,4, özgüllük %77,8 saptanarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$). Tüm bu verilere baktığımızda en yüksek tanısal güce sahip testin MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçlü kombinasyonu olduğu görüldü, fakat tanısal odds (DOR) oranına bakıldığında bu kombinasyon orta düzey tanı performansına sahipti. Tek başına kullanıldığında MN Ag'nin diğerlerine göre daha yüksek tanı performansına sahip olduğunu, BDG'in tek başına kullanımı oldukça düşük özgüllüğe sahip olup kandidemi ve bakteriyemi hastalarını ayırmada yetersiz ve

güvenilir olmadığı görüldü (Tablo 4.5).



Şekil 4.1: Kandidemi ve bakteriyemi grubunun karşılaştırılması **A:** MN Ag için ROC eğrisi **B:** MN Ab için ROC eğrisi **C:** BDG için ROC eğrisi



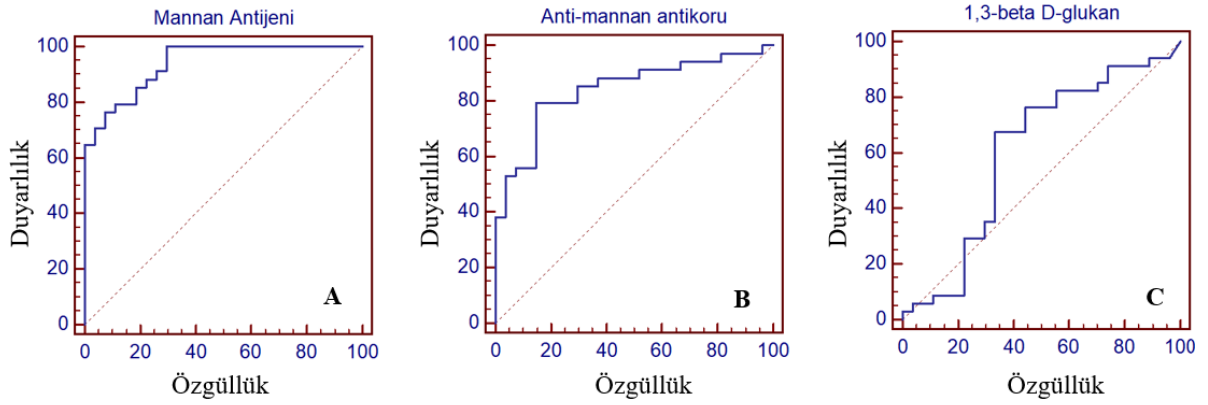
Şekil 4.2: Kandidemi ve bakteriyemi grubunun karşılaştırılması **A:** MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **B:** MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **C:** MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi **D:** MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi

Tablo 4.5: Kandidemi ve bakteriyemi gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı

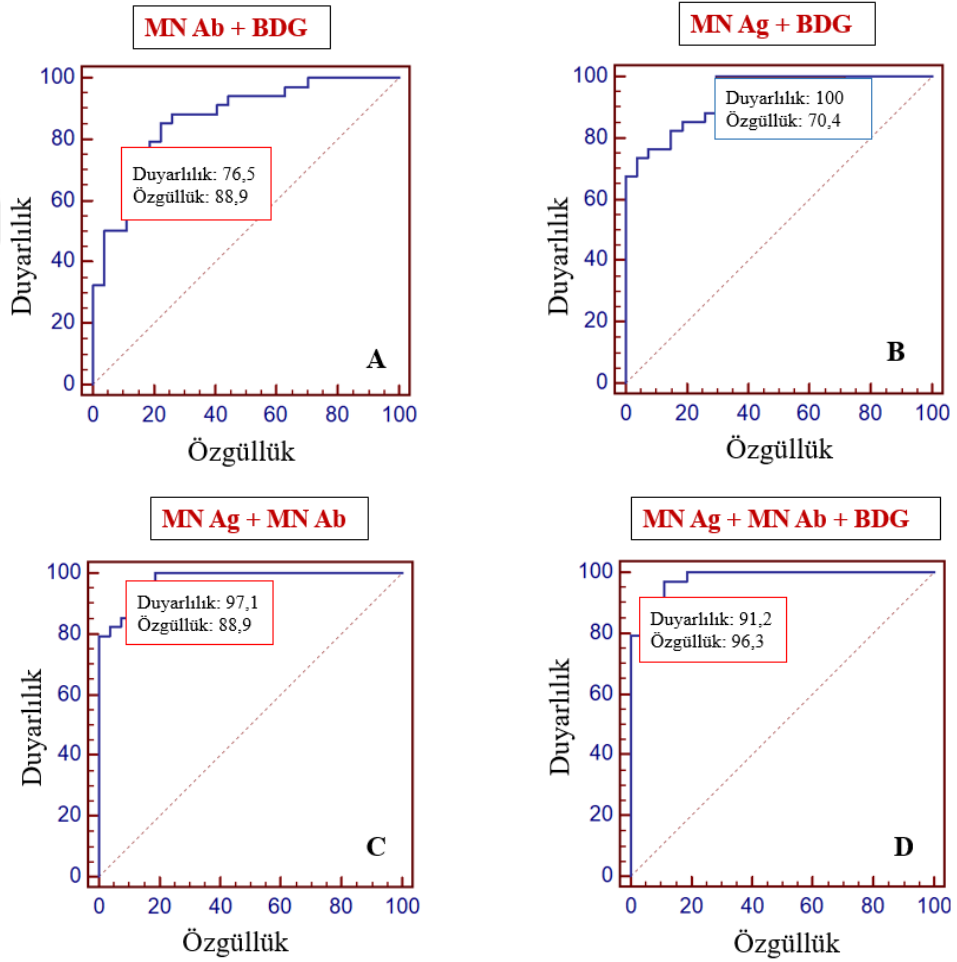
	<i>p</i> değeri	AUC (% 95 CI)	Eşik değer	Duyarlılık (%) (% 95 CI)	Özgüllük (%) (% 95 CI)	+LR	-LR	DOR	Youden index J
MN Ag	<0,001	0,792 (0,67-0,886)	121,8	76,47 (58,8-89,3)	74 (53,7-88,9)	2,95	0,32	9,22	0,505
MN Ab	0,504	0,550 (0,417-0,678)	19,2	29,41 (15,1-47,5)	92,59 (75,7-99,1)	3,97	0,76	5,22	0,22
BDG	0,851	0,514 (0,383-0,644)	379,6	67,65 (49,5-82,6)	11,11 (2,4-29,2)	0,76	2,91	0,26	0,212
MN Ag +MN Ab	<0,001	0,778 (0,653-0,874)	-	67,6 (49,5-82,6)	77,8 (57,7-91,4)	3,04	0,42	7,24	0,454
MN Ag +BDG	<0,001	0,792 (0,669-0,885)	-	82,4 (65,6-93,2)	74,1 (53,7-88,9)	3,18	0,24	13,25	0,564
MN Ab +BDG	0,375	0,556 (0,433-0,693)	-	44,1 (27,2-62,1)	81,5 (61,9-93,7)	2,38	0,69	3,45	0,256
MN Ag +MN Ab +BDG	<0,001	0,806 (0,685-0,896)	-	82,4 (65,5-93,2)	77,8 (57,7-91,4)	3,71	0,23	12,36	0,601

Kandidemi ve sağlıklı grubu karşılaştırılarak yapılan analizde, MN Ag AUC değeri 0,939 (%95 CI: 0,847-0,984), duyarlılık %100, özgüllük %70,37 olarak ölçülmüş olup, MN Ag'nin kandidemiye saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). MN Ab için AUC değeri 0,842 (%95 CI: 0,726-0,923), duyarlılık %79,41, özgüllük %85,19 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçü birlikte kombine edildiğinde AUC değeri 0,984 (%95 CI: 0,912-1), duyarlılık %91,2, özgüllük %96,3 saptanarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$). Bu verilere göre en yüksek tanısal performansa sahip testin MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçlü kombinasyonu olduğu, bir sonraki en iyi performans gösteren testin ise MN Ag ve

MN Ab kombinasyonunda olduğu görüldü. Bu iki kombinasyon da DOR değerleri göz önüne alındığında, çok güçlü tanısal değeri olan testlerdi. (Tablo 4.6).



Şekil 4.3: Kandidemi ve sağlıklı grubunun karşılaştırılması **A:** MN Ag için ROC eğrisi **B:** MN Ab için ROC eğrisi **C:** BDG için ROC eğrisi



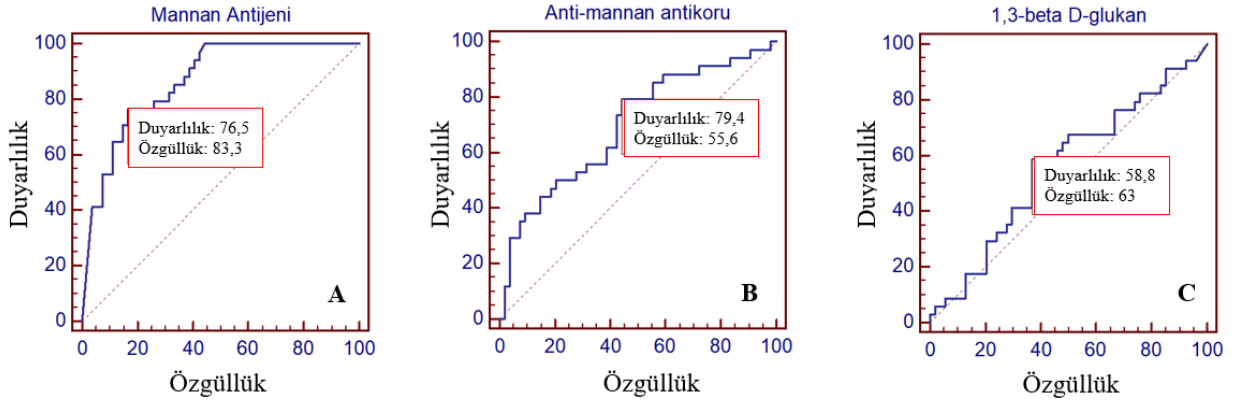
Şekil 4.4: Kandidemi ve sağlıklı grubunun karşılaştırılması; **A:** MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **B:** MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **C:** MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi **D:** MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi

Tablo 4.6: Kandidemi ve sağlıklı gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı

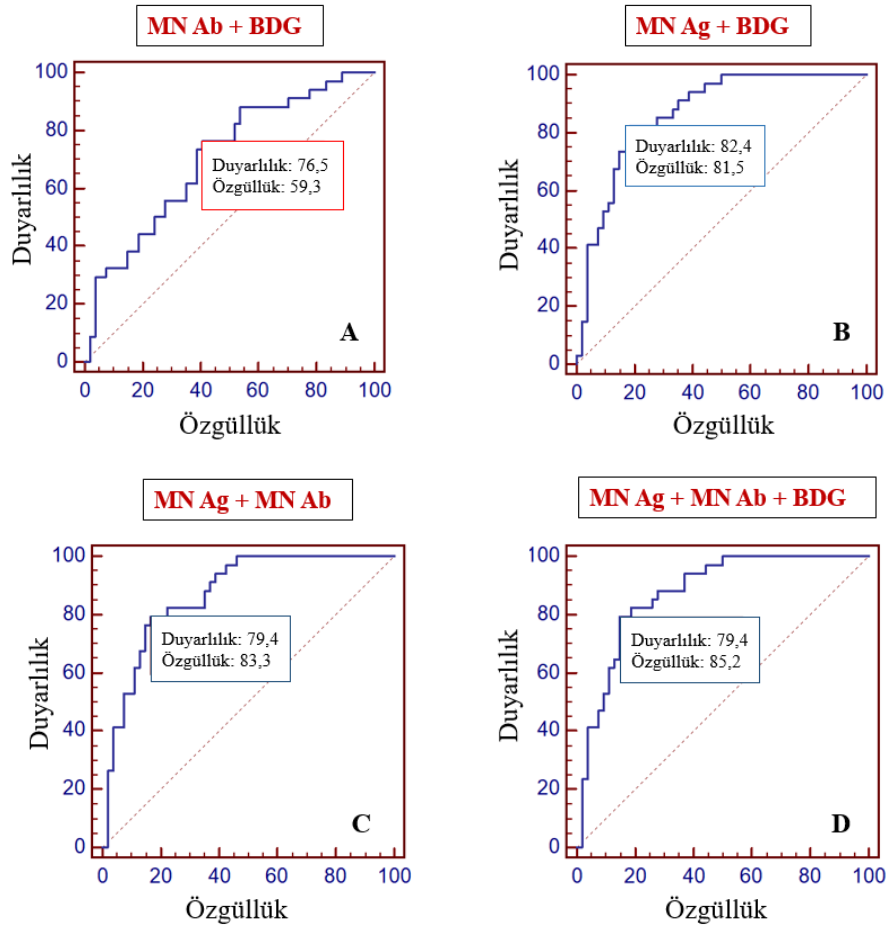
	<i>p</i> değeri	AUC (% 95 CI)	Eşik değer	Duyarlılık (%) (% 95 CI)	Özgüllük (%) (% 95 CI)	+LR	-LR	DOR	Youden index J
MN Ag	<0,001	0,939 (0,847-0,984)	67,95	100 (89,7-100)	70,37 (49,8-86,2)	3,37	0	-	0,703
MN Ab	<0,001	0,842 (0,726-0,923)	5,96	79,41 (62,1-91,3)	85,19 (66,3-95,8)	5,36	0,24	22,33	0,646
BDG	0,181	0,605 (0,471-0,727)	357,4	67,65 (49,5-82,6)	66,67 (46-83,5)	2,03	0,49	4,14	0,343
MN Ag +MN Ab	<0,001	0,978 (0,903-0,999)	-	97,1 (84,7-99,9)	88,9 (70,8-97,6)	8,74	0,03	291,3	0,859
MN Ag +BDG	<0,001	0,939 (0,847-0,984)	-	100 (89,7-100)	70,4 (49,8-86,2)	3,37	0	-	0,703
MN Ab +BDG	<0,001	0,874 (0,764-0,945)	-	76,5 (58,8-89,3)	88,9 (70,8-97,6)	6,88	0,26	26,46	0,653
MN Ag +MN Ab +BDG	<0,001	0,984 (0,912-1)	-	91,2 (76,3-98,1)	96,3 (81-99,9)	24,6 2	0,09	273,5	0,874

Kandidemi ve kandidemi olmayanlar (bakteriyemi ve sağlıklı) karşılaştırıldığında, MN Ag AUC değeri 0,866 (%95 CI: 0,776-0,929), duyarlılık %76,47, özgüllük %83,33 olarak ölçülmüş olup, MN Ag'nin kandidemiye saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). MN Ab için AUC değeri 0,696 (%95 CI: 0,589-0,79), duyarlılık %79,4, özgüllük %55,6 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Fakat BDG için anlamlılık saptanmadı ($p=0,353$). MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçü birlikte kombine edildiğinde AUC değeri 0,873 (%95 CI: 0,785-935), duyarlılık %79,4, özgüllük %85,2 saptanarak istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

Bu analize göre en yüksek tanısal performansa MN Ag, MN Ab ve BDG testlerinin üçlü kombinasyonu sahipti. Tek biyobelirteç kullanıldığında ise en yüksek performans MN Ag'e, en kötü performans ise BDG'a aitti (Tablo 4.7).



Şekil 4.5: Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırılması **A:** MN Ag için ROC eğrisi **B:** MN Ab için ROC eğrisi **C:** BDG için ROC eğrisi



Şekil 4.6: Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırılması **A:** MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **B:** MN Ag-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi **C:** MN Ag-MN Ab kombinasyonu için ROC eğrisi **D:** MN Ag-MN Ab-BDG kombinasyonu için ROC eğrisi

Tablo 4.7: Kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırılmasından elde edilen potansiyel tanısal istatistiksel verilerin performansı

	<i>p</i> değeri	AUC (% 95 CI)	Eşik değer	Duyarlılık (%) (% 95 CI)	Özgüllük (%) (% 95 CI)	+LR	-LR	DOR	Youden index J
MN Ag	<0,001	0,866 (0,776-0,929)	127,2	76,47 (58,8-89,3)	83,33 (70,7-92,1)	4,59	0,28	16,39	0,598
MN Ab	<0,001	0,696 (0,589-0,79)	6,17	79,4 (62,1-91,3)	55,6 (41,4-69,1)	1,79	0,37	4,84	0,349
BDG	0,353	0,559 (0,449-0,665)	322,3	58,8 (40,7-75,4)	63 (48,7-75,5)	1,59	0,65	2,45	0,217
MN Ag +MN Ab	<0,001	0,87 (0,781-0,932)	-	79,4 (62,1-91,3)	83,3 (70,7-92,1)	4,76	0,25	1,19	0,627
MN Ag +BDG	<0,001	0,867 (0,778-0,93)	-	82,4 (65,5-93,2)	81,5 (68,6-90,7)	4,45	0,22	20,23	0,638
MN Ab +BDG	<0,001	0,704 (0,579-0,796)	-	76,5 (58,8-89,3)	59,3 (45-72,4)	1,88	0,4	4,7	0,357
MN Ag +MN Ab +BDG	<0,001	0,873 (0,785-935)	-	79,4 (62,1-91,3)	85,2 (72,9-93,4)	5,36	0,24	22,3	0,646

Testler üreticinin belirlediği cut-off düzeyine göre değerlendirildiğinde; MN Ag için kandidemi grubunun %85,3'ü pozitif (n=29), %14,7'si belirsiz (n=5) olarak sonuçlandı, negatif test sonucu saptanmadı. Fakat bakteriyemi grubunun %51,9'unda yanlış pozitif test sonucu bulundu (n=14), sağlıklı grubun ise %18,5'inde yanlış pozitif test sonucu saptandı (n=5). Kandidemi hastaları ile kandidemi olmayan hastalar MN Ag testi açısından karşılaştırıldığında testin duyarlılığı %100, özgüllüğü %57,77 olarak bulundu. MN Ab için üretici cut-off değerine göre bakıldığında kandidemi grubunun % 53'ü pozitif (n=18), %26,4'ü belirsiz (n=9), % 20,6'sı negatif (n=7) olarak sonuçlandı. Mn Ab test duyarlılığı %72, özgüllüğü %62,79'du.

BDG için üretici firma tarafından cut-off değeri belirlenmeyip istatistiksel analiz sonucu bulunan cut-off değerinin baz alınması önerilmişti, yaptığımız kandidemi ve kandidemi olmayanların karşılaştırıldığı istatistiksel analize göre test cut-off değeri 322,3 ng/L alınmıştır. Bu değere göre çıkan test sonuçlarında; kandidemi grubunun % 44,1'i pozitif (n=15), % 55,9'u negatif (n=19) olarak sonuçlandı. Bakteriyemi grubunun %59,25'inde yanlış pozitif test sonucu bulundu (n=16), sağlıklı grupta ise yanlış pozitif test sonucu %66,7 oranındaydı (n=18). Kandidemi hastaları için BDG test duyarlılığı %44,1, özgüllüğü %37,3 olarak bulundu. Cut-off değerine göre belirlenen biyobelirteç sonuçlarının hasta dağılımı Tablo 4.8'de verildi, belirsiz sonuçlar istatistiksel analiz için dikkate alınmadı.

Testler kandidemi grubu için kombine olarak da değerlendirildi ve biyobelirteçlerden en az birinin pozitif olması durumunda sonuç pozitif kabul edildi. MN Ag ve MN Ab kombine edildiğinde hastaların %88,2'si pozitif (n=30), MN Ag ve BDG kombine edildiğinde hastaların %94,1'i pozitif (n=32), MN Ab ve BDG kombine edildiğinde hastaların %73,5'i pozitif (n=25), üç test kombinasyonunda ise hastaların %94,1'i pozitif bulundu (n=32).

Tablo 4.8: Cut-off değerine göre belirlenen biyobelirteç sonuçlarının hasta dağılımı

		Kandidemi grubu (n=34)	Bakteriyemi grubu (n=27)	Sağlıklı grubu (n=27)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
MN Ag	Pozitif	29 (%85,3)	14 (%51,9)	5 (%18,5)	%100	%57,77
	Belirsiz	5 (%14,7)	4 (%14,8)	5 (%18,5)		
	Negatif	0	9 (%33,3)	17 (%63)		
MN Ab	Pozitif	18 (%53)	15 (%55,5)	1 (%3,7)	%72	%62,79
	Belirsiz	9 (%26,4)	7 (%26)	4 (%14,8)		
	Negatif	7 (%20,6)	5 (%18,5)	22 (%81,5)		
BDG	Pozitif	15 (%44,1)	16 (%59,25)	18 (%66,7)	%44,1	%37,3
	Negatif	19 (%55,9)	11 (%40,75)	9 (%33,3)		

Bakteriyemi grubunda 1 hastada kandida kolonizasyonu mevcut olup tekrarlayan asemptomatik kandidüri öyküsü vardı ve bu hastanın bakılan MN Ag, MN Ab ve BDG test sonuçları pozitif olarak sonuçlandı.

Nötropenik olan 4 kandidemi hastasındaki MN Ab sonucuna baktığımızda; hastaların sadece 1 tanesinde test sonucu pozitif saptandı, 2 hastada sonuç negatif ve 1 hastada sonuç belirsizdi. MN Ag sonuçları ise hepsinde pozitif.

Biyobelirteçlerin cut-off değerine göre belirlenen test sonuçları, *Candida* türlerine özgü ayrıca değerlendirilmiş olup Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Cut-off değerine göre belirlenen biyobelirteç test sonuçlarının *Candida* tür dağılımı

		<i>C. albicans</i> (n=4)	<i>C. tropicalis</i> (n=4)	<i>C. auris</i> (n=10)	<i>C. glabrata</i> (n=8)	<i>C. parapsilosis</i> (n=5)	<i>C. kefyr</i> (n=2)	<i>C. orthopsilosis</i> (n=1)
MN	Pozitif	4	4	6	8	4	2	2
	Belirsiz	0	0	4	0	1	0	0
	Negatif	0	0	0	0	0	0	0
Ag	Pozitif	1	2	5	6	2	1	1
	Belirsiz	0	1	4	1	2	1	0
	Negatif	3	1	1	1	1	0	0
Ab	Pozitif	3	3	3	5	2	2	0
	Negatif	1	1	7	3	3	0	1

5. TARTIŞMA

Kandidemi, erken ve doğru teşhis edilmediği takdirde ölümcül seyir gösterebilen bir enfeksiyondur. Bu nedenle etkin tedaviye erkenden başlamak için tanısının hızla konulması gereklidir. Tanıda altın standart yöntem kan kültürü olmasına rağmen düşük duyarlılık ve uzun sonuç verme süresi nedeniyle etkin tedavinin başlanmasını geciktirebilmektedir. Bu nedenle, kültür dışı tanı testlerinin yararlı olabileceği düşünülmekte ve kandidemi için şüphelenilen durumlarda serolojik biyobelirteçlerin kullanılması önerilmektedir [2]. Biz de çalışmamızda kandideminin erken ve doğru teşhisinde mannan antiijeni, beta D-glukan ve anti-mannan IgG antikorunun etkinliği incelemeyi amaçladık.

Literatürde birçok çalışmada kandidemi insidansının ileri yaş ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Kore Cumhuriyeti'ndeki üçüncü basamak bir hastanede 2013-2018 yılları arasında 18 yaş üzerindeki 223 kandidemi hastasının incelendiği bir çalışmada ortalama yaşın 71 ve hastaların %57'sinin erkek olduğu bildirilmiştir [151]. Japonya'da 2010-2019 yılları arasındaki 55580 kandidemi hastasının değerlendirildiği bir çalışmada %59'unun erkek ve hastaların yaş ortalamasının 71,5 saptanmıştır [152]. Basetti ve ark.'larının 2008-2010 yılları arasında İtalya ve İspanya'da yaptığı çok merkezli çalışmada 995 kandidemi hastasının yaş ortalamasının 66,2 ve hastaların %57'sinin erkek olduğu görülmüştür [153]. Bizim çalışmamızda da incelenen çalışmalara benzer olarak kandidemi hastalarının %52,9' u erkek ve yaş ortalaması 68 bulundu.

Alp ve ark.'ları 2001-2010 yılları arasındaki kandidemi epidemiyolojisini ve hasta özelliklerinin tür dağılımıyla ilişkisini araştırdığı retrospektif bir çalışmada en sık görülen altta yatan hastalığın solid organ tümörleri (%35,4) olduğunu saptamıştır [154]. Conde-Rosa ve ark.'larının 2010'da yaptığı 82 kandidemi hastasını içeren çalışmada kandidemide tür dağılımı ve risk faktörlerini araştırmış, bu çalışmada altta yatan hastalıklar incelendiğinde %22,2 DM, %18 malignite öyküsü, %8,9 HIV varlığı görülmüştür [155]. Kutlu ve ark.'ları 2018-2019 yıllarında kandidemisi olan 18 yaş ve üstü hastalarda mortalite ilişkili faktörlerin incelendiği prospektif gözlemsel bir çalışma yapmıştır. Çalışmada 425 kandidemi hastasının %45,1'i solid tümör ve

%23,5'u DM olduğu saptanmıştır [156]. Toda ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise 3492 kandidemi vakası incelenmiş, hastaların %33'ü DM ve %17'si solid malignite olduğu görülmüştür [157]. Tayvan'da yapılan 91 kandidemi olgusunun incelendiği bir başka çalışmada altta yatan hastalıklar arasında malignite %38,5 ve DM %36,3 oranıyla en sık görülen iki komorbid hastalık olmuştur [158]. 34 kandidemi hastasını incelediğimiz kendi çalışmamızda hastaların %88,2'sinin en az bir komorbid hastalığı vardı. Yukarıda bahsedilen çalışmalara paralel olarak çalışmamızda en sık saptanan altta yatan komorbid hastalıklar sırasıyla HT (%61,8), solid malignite (%55,9) ve DM (%38,2) olarak bulundu.

Çalışmamızda kandidemi risk faktörlerine baktığımızda; hastaların %100'ünde son 3 ayda 1 haftadan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, %97,1'inde son 3 ayda hastane/YBÜ yatış öyküsü, %94,1'inde üriner kateter, %73,5'ünde SVK, %61,8'inde kandida kolonizasyonu, %55,9'unda KT/immünsüpresif kullanımı, %52,9'unda mekanik ventilasyon, %35,3'ünde TPN kullanımı, %23,5'inde abdominal cerrahi ve %11,8'inde hemodiyaliz öyküsü vardı. Hastaların %11,8'i ise nötropenikti. ABD'de Blumberg ve ark.'larının yaptığı prospektif, çok merkezli bir çalışmada kandidemi gelişimi için risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla 42 olgu incelenmiş ve en sık risk faktörleri olarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner kateter, SVK, geçirilmiş cerrahi öykü, TPN kullanımı ve akut böbrek yetmezliği bulunmuştur [159]. 2010 yılında Yapar ve ark.'larının kandidemide tür dağılımı ve risk faktörlerinin değerlendirildiği çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında kandidemi ile ilişkili risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı, üretral kateter uygulanması, TPN kullanımı ve eritrosit süspansiyon transfüzyonu olarak bulunmuştur [160]. Literatürdeki çalışmalarda, kandidemi ilişkili risk faktörleri açısından belirtilen sonuçlar çalışmamızla benzer niteliktedir.

Yapar ve ark.'larının 2001-2010 yılları arasında kandidemide tür dağılımı ve risk faktörlerinin incelendiği 83 kandidemi vakasını içeren bir çalışmada, görülen en yaygın tür *C. albicans* (%45,8) olmuştur. Bunu *C. tropicalis* (%24,1), *C. parapsilosis* (%14,5), *C. glabrata* (%4,8) izlemiştir [160]. Fujitani ve ark.'larının 2001-2002 yıllarında 108 kandidemi vakasını incelediği retrospektif bir çalışmada eşit oranda (%28) *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* vakaları bulunmuştur [161]. Dizbay ve

ark.'larının 2007 yılında yaptığı çalışmada YBÜ'de görülen 35 kandidemi vakası incelenmiş ve tür dağılım oranları %77,1 *C. parapsilosis* ve %22,9 *C. albicans* olarak saptanmıştır [162]. Bassetti ve ark.'larının 2008-2010 yılları arasında İtalya ve İspanya'da incelediği 995 kandidemi hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada önde gelen etkenin *C. albicans* (%58,4) olduğu, bunu da *C. parapsilosis* (%19,5), *C. tropicalis* (%9,3) ve *C. glabrata*'nın (%8,3) takip ettiği görülmüştür [153]. 2016-2017 yıllarında Tayland'da 156 kandidemi hastasının analiz edildiği bir çalışmada etkenler arası tür dağılımı; *C. tropicalis* (%49,4), *C. albicans* (%28,8), *C. glabrata* (%16,7) ve *C. parapsilosis* (%5,1) olarak bulunmuştur [163]. Görüldüğü üzere albicans dışındaki türlerin görülme insidansı son 20 yılda giderek artmakta olup izolasyon oranları hastanın yaşı, yattığı klinik, yaşadığı coğrafi bölge, altta yatan hastalıkları ve risk faktörleri gibi birçok nedene göre değişmektedir. Özellikle immünsupresif kişilerde non albicans türlerinin görülme sıklığı artmıştır. Bu türlerin başta flukonazol olmak üzere antifungallere yüksek direnç oranları ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [64, 65]. 2009'da Japonya'da bildirilen ilk *C. auris* vakası sonrası bu türün enfeksiyonları birçok ülkede görülmeye başlanmış ve vaka bildirimleri yapılmıştır [164-168]. Calvo ve ark.'larının 2016 yılında yaptığı çalışmada 2012-2013 yılları arasında ABD'de 18 vakayı içeren ilk *C. auris* salgını raporlanmıştır [169]. Bing ve ark.'ları 2018-2023 yılları arasında Çin'de dört ayrı hastanede ortaya çıkan *C.auris* salgını vakalarını ve suşların genomik, epidemiyolojik, klinik ve biyolojik özellikleri incelemiştir [170]. Bahsedilen çalışmalarda yıllarla değişen tür dağılımı çalışmamızla benzer ve destekler nitelikte olup en sık izole ettiğimiz tür *C. auris* (%29,4) olmuştur. *C. auris*'i sırasıyla *C. glabrata* (%23,5), *C. parapsilosis* (%14,7), *C. tropicalis* (%11,8) ve *C. albicans* (%11,8) takip etti. *C. auris* cilt teması ile kolayca bulaşması ve cihazlar üzerindeki kalıcılığı nedeniyle, özellikle sağlık bakım merkezlerinde salgınlara yol açma potansiyeline sahiptir [171]. Hastanemizde 6 aylık süre zarfında saptanan kandidemi hastalarının büyük çoğunluğunu *C. auris* türünün oluşturmasını buna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Non albicans türlerinin de albicansa oranla yüksek saptanmasının, immünsupresif hasta sayısının fazla olmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

Kandidemi ve invazif kandidiyazis için mortalite oranı %10-49 aralığındadır [65]. Kutlu ve ark.'ları tarafından 2018-2019 yıllarında kandidemisi olan 425 hastanın takip edildiği çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada 30 günlük mortalite oranı %56,7 bulunmuştur [156]. Conde-Rosa ve ark.'larının yaptığı pediatrik hastaları da içeren 45 kandidemi hastasının izlendiği çalışmada mortalite oranı %48,9 olarak belirtilmiştir [155]. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu enfeksiyon için tanının erken koyulması ve böylece uygun tedavinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Ayrıca *C. auris* tüm antifungal ilaçlara karşı direnç gösterebilmektedir ve etken olduğu hastalarda mortalite oranı diğer türlere kıyasla oldukça yüksektir [171]. Bu nedenle erken ve doğru tanı konularak uygun tedavinin başlanması çok önemlidir. Çalışmamızda kandidemi hastalarında mortalite oranı %70,6 olarak bulundu. Çalışmamızdaki mortalite oranının daha yüksek bulunmasında, hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olarak mortalite oranı çok yüksek olan *C.auris*'in saptanması önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak malignitelerin kandidemiye sayıca fazla eşlik etmesinin ve kandidemi hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Angelopoulos ve ark.'ları YBÜ'deki bakteriyemi ve kandidemi hastalarının ayrımını inceledikleri bir çalışmada, iki grup arasında WBC sayısında anlamlı bir fark saptamıştır. Bakteriyemi grubunda ortalama WBC değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 19460 ± 10174 , kandidemi grubunda ise 11000 ± 5440 olarak hesaplanmıştır [172]. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada YBÜ'deki kandidemi ve bakteriyemi hastaları incelenmiş ve ortalama WBC değeri ($10^3/\mu\text{l}$) bakteriyemi grubunda 17090, kandidemi grubunda 8930 olarak bulunmuştur [173]. Bu çalışmalarda ortalama WBC değerleri kandidemi grubunda bakteriyemi grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ülkemizde Karadeniz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 31 kandidemi hastası retrospektif olarak incelenmiştir; hastaların ortalama WBC değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 10415 ± 5275 , ortalama trombosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 152709 ± 122488 bulunmuştur [174]. Meng ve ark.'ları tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada YBÜ'de yatan kandidemi ve bakteriyemi hastaları kıyaslanmış ve kandidemi grubunda ortalama trombosit sayısını daha düşük, ortalama WBC sayısını ise daha yüksek bulmuşlardır [175]. Çalışmamızda ortalama WBC değeri literatürle benzer olarak kandidemi grubunda bakteriyemi grubuna

kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,029$). Fakat ortalama trombosit değeri açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,612$).

Akın ve ark.'ları 2011-2013 yılları arasındaki kandidemi vakalarında serum sitokin ve inflamasyon belirteçlerinin düzeylerini ölçmek ve bunları bakteriyemi vakaları ile karşılaştırmak amacıyla bir çalışma yapmıştır. Çalışmada CRP düzeyi için kandidemi, bakteriyemi ve polimikrobiyal sepsis hasta gruplarında anlamlı bir fark saptanmamıştır fakat prokalsitonin düzeyleri kandidemi grubunda, bakteriyemi ve polimikrobiyal sepsis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [176]. 2004-2005 yılları arasında Charles ve ark.'larının prokalsitonin düzeyinin kandideminin erken tanısına katkısını araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, kandidemi hastalarında bakteriyemisi olanlara kıyasla prokalsitonin düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır [177]. 2017 yılında Pieralli ve ark.'ları YBÜ'de kandidemi ve bakteriyemi ayırımında prokalsitoninin yerini araştıran retrospektif çalışmasında prokalsitonin değeri, kandidemi hastalarında bakteriyemi hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [178]. 2011'de Çin'de yapılan prospektif bir çalışmada yoğun bakım hastalarında kandidemi ve bakteriyemi arasında erken ayırım yapmak için prokalsitonin ve inflamatuvar biyobelirteçlerin tanısal performansı araştırılmıştır. Bu çalışmada kritik septik hastalardaki düşük prokalsitonin değerinin bakteriyemiden çok kandidemiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır [179]. Angelopoulos ve ark.'larının çalışmasında, YBÜ'deki kandidemi hastalarında, bakteriyemi hastalarına kıyasla prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ortalama değerleri daha düşük bulunmuştur [172]. Bizim çalışmamızda bulunan ortalama CRP ve prokalsitonin değerleri için kandidemi ve bakteriyemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,927$, $p=0,379$). Literatür ile olan farkın, çalışmamızdaki kandidemi hastalarına eşlik eden bakteriyemi varlığından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Enfeksiyonun erken tespit edilip tedavinin hızlı başlanabilmesi için çeşitli risk hesaplama formülleri geliştirilmiştir [73, 75]. Pittet ve ark.'larının 1994 yılında yaptıkları çalışmada, geliştirdikleri $KKI \geq 0,5$ olduğunda ampirik tedavi başlanan hastalarda invazif kandidiyazis insidansında azalma izlenmiştir [73]. Massou ve

ark.'larının 2007-2009 yılları arasında YBÜ'deki invaziv kandidiyazis riski taşıyan ve klinik olarak şüpheli 100 hastanın incelendiği, kandidiyazis tanısında kolonizasyon indeksinin katkısını araştıran prospektif gözlemsel çalışmada hastaların %15'inde invaziv kandidiyazis gelişmiştir. %53'ünde $KKİ \geq 0,5$ ve $KKİ \geq 0,5$ olanların da sadece %26,4'ünde enfeksiyon kanıtlanmıştır. Bu çalışmada $KKİ$ 'nin pozitif öngörü değeri %2, negatif öngörü değeri %98, duyarlılık %93 ve özgüllük %48 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak $KKİ$ 'nin yoğun bakım hastalarında invazif kandidiyazis olan hastaları tanımada yardımcı olmadığı kaanatine varılmıştır [180]. Leon ve ark.'larının nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında yaptıkları bir çalışmada, kandida enfeksiyonundan şüphelenildiği durumlarda erken antifungal tedaviye karar vermede puanlama sisteminin faydası araştırılmıştır. Çalışmaya göre invaziv kandidiyazis hastalarında skorun duyarlılığı %81, özgüllüğü %74 bulunmuştur [75]. Leon ve ark.'larının 2009'da yaptığı başka bir çalışmada ise kandida skorunun nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında kolonizasyon ve enfeksiyonun ayrımı incelenmiştir. Yapılan prospektif çok merkezli bu çalışmada kandida skorunun duyarlılığı %61, özgüllüğü %86 bulunmuştur. Çalışmaya göre kandida skoru, nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında kolonizasyon ve invaziv kandidiyazis arasında ayırım yapmada ve antifungal tedavi başlamada yardımcı olabilmektedir [6]. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, YBÜ'de sepsis ve septik şok tanısı olan 233 hastanın 28'inde (%12) invaziv kandidiyazis tanımlanmış ve bu 28 hastanın 19'unda (%68) kandida skoru ≥ 3 bulunmuştur. Skor için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %67,9 ve %63,4 iken pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %20,2 ve %93,5 olarak hesaplanmıştır [181]. Bizim çalışmamızda kandidemi hastalarının %82,4'ünde kandida risk skoru $\geq 2,5$, %52,9'unda $KKİ \geq 0,5$ bulundu. Bu bulgular doğrultusunda çalışmamızda kandidemi hastalarında bakılmasına rağmen $KKİ \geq 0,5$ oranının düşük olması tanı koymada yetersiz olup, kandida skorunun bahsedilen çalışmalara paralel olarak $\geq 2,5$ olanların oranının yüksek saptanması tanıda yardımcı olabileceği görülmüştür. İncelenen çalışmalar sonuçları itibariyle tezimizi destekler niteliktedir.

Wang ve ark.'ları 2019'da Çin'de yaptıkları çok merkezli prospektif bir çalışmada *Candida* enfeksiyonu olanlarda serum MN Ag, anti-mannan IgG ve IgM antikörlerinin tanı değerini incelemişlerdir. Çalışmadaki *Candida* kan dolaşımı

enfeksiyonu olan 56 hasta ve 212 sağlıklı kontrol grup arasındaki değerlendirilmede; MN Ag duyarlılığı %60,71, özgüllüğü %86,79; MN Ab IgG duyarlılığı %80,36, özgüllüğü %84,43 bulunmuştur. MN Ab IgM duyarlılık oranı %35,7 olduğu görülmüş ve tanı için yeterli bulunmamıştır. MN Ag ve MN Ab IgG kombinasyonunun duyarlılığı %57,14 ve özgüllüğü %93,87 bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada MN Ag ve IgG kombinasyonunun tanı değerinin yüksek olduğu görülmüştür ve klinik olarak kandidemi şüphesi olanlarda bu kombinasyonun tercih edilebilir olduğu vurgulanmıştır [4]. Bizim çalışmamızda kandidemi grubunun sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı ROC analizinde MN Ag duyarlılığı %100, özgüllüğü %70,37; MN Ab duyarlılığı %79,41, özgüllüğü %85,19 bulundu. MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda ise duyarlılık %97,1 ve özgüllük %88,9 bulundu. Çalışmamıza, MN Ab IgM dahil edilmedi. MN Ab IgG için yapılan analizde duyarlılık ve özgüllük benzer bulundu fakat MN Ag duyarlılığı çalışmamızda daha yüksek saptandı, bununla birlikte kombinasyon testinin de duyarlılığı yapılan çalışmaya kıyasla yüksek bulundu. Bu bulgular neticesinde bahsedilen çalışmayla benzer olarak çalışmamızda da MN Ag ve MN Ab kombinasyonunun yüksek tanı değerine sahip olduğu kabul edildi.

Mokaddas ve ark.'larının 2011'de yaptığı çalışmada kandidemi hastalarının tanısında MN Ag, BDG ve *Candida* DNA tespiti araştırılmıştır. Toplam 39 kandidemi hastası 10 sağlıklı kişi ile karşılaştırılarak, MN Ag duyarlılığı %59, BDG duyarlılığı %87 bulunmuştur [182]. Çalışmamızda farklı olarak kandidemi hastalarının sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığı analizde MN Ag duyarlılığı %100, BDG duyarlılığı ise %67,65 bulundu. BDG için iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p=0,181$). Yapılan çalışmadaki alınan serum örnekleri pozitif kültür sonucundan 24 saat sonra toplanmıştır ve buna bağlı dolaşımda mannan klirensinden kaynaklı daha düşük MN Ag duyarlılığı bulunmuş olabilir. Bizim çalışmamızda ise serum örnekleri klinik şüphe olduğu an kültür ile beraber toplanmıştır, bunun da MN Ag'sini saptama olasılığımızı artırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatürde BDG'nin kandidemi tanısındaki duyarlılığının *Candida* türlerine bağlı olduğu ve en yüksek duyarlılığa sahip türün *C. albicans*, en düşük duyarlılığa sahip türlerin ise *C. auris* ve *C. parapsilosis* olduğu belirtilmiştir [116, 183]. Çalışmamızda BDG

duyarlılık oranındaki düşüklüğün sebebini tür dağılımımızdan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

2007'de yapılan retrospektif bir çalışmada kandidemi tanısında biyobelirteçlerin yeri araştırılmıştır. Çalışmaya kanıtlanmış kandidemisi olan 27 hasta, klinik olarak kandidemi şüphesi olan 39 hasta (4 günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıtız ateşi olanlar), *Candida* vajiniti olan 10 kadın ve 16 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Kandidemi hastaları, diğerleriyle karşılaştırıldığında MN Ag duyarlılığı %41, özgüllüğü %100; MN Ab duyarlılığı %47, özgüllüğü %100; BDG duyarlılığı %47, özgüllüğü %100 saptanmıştır. MN Ag ve MN Ab kombine edildiğinde duyarlılık %75, MN Ag ve BDG kombine edildiğinde duyarlılık %56 bulunmuştur [184]. Çalışmamızda kandidemi grubunu kandidemi olmayanlar ile karşılaştırdığımızda MN Ag duyarlılığı %76,47, özgüllüğü %83,33; MN Ab duyarlılığı %79,4, özgüllüğü %55,6; BDG duyarlılığı %58,8, özgüllüğü %63 bulundu. MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda duyarlılık %79,4, özgüllük %83,3; MN Ag ve BDG kombinasyonunda duyarlılık %82,4, özgüllük %81,5 bulundu. Yapılan çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda MN Ag ve MN Ab için duyarlılık oldukça yüksek, özgüllük ise düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda BDG'nın duyarlılık ile özgüllüğü tanı için kabul edilemeyecek düzeyde düşük ve gruplar arasında BDG için istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,353$). İki çalışma arasındaki testlerdeki duyarlılık farklılığının çalışmalar arasındaki saptanan tür farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kombine edilen testlerin ise duyarlılık artışı çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

2015 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada 31 yetişkin kandidemi hastasında biyobelirteçlerin tanı değeri incelenmiştir. Kontrol olarak 50 bakteriyemi hastası alınmıştır. Testler tek başına kullanıldığında; MN Ag için duyarlılık %64,3, özgüllük %95,7; MN Ab için duyarlılık %61,5, özgüllük %65,8; BDG için duyarlılık %83,9, özgüllük % 91,9 olarak bulunmuştur. MN Ag ve MN Ab kombine kullanıldığında duyarlılık %86,2, özgüllük %60,5; BDG ve MN Ab kombine kullanıldığında % 96,7, özgüllük %59 bulunmuştur [97]. Çalışmamızda kandidemi ve bakteriyemi grubunu karşılaştırdığımızda MN Ag için duyarlılık %76,47, özgüllük %74; MN Ab için duyarlılık %29,41, özgüllük %92,59; BDG için duyarlılık %67,65, özgüllük %11,11

olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında MN Ag istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$), MN Ab ve BDG testleri ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,504$, $p=0,851$). MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda duyarlılık %67,6 ve özgüllük %77,8 saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). MN Ab ve BDG kombinasyonunda duyarlılık %44,1, özgüllük %81,5 bulundu, istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,375$). İki çalışma arasındaki sonuç farklılıklarının sebebi kandidemi gruplarında risk faktörlerinin benzer olmasına rağmen tür dağılımının farklı olması, bahsedilen çalışmada serum örneklerinin pozitif kan kültürü sonucundan 48 saat sonra alınması ve duyarlılık ile özgüllük oranlarının üretici cut-off değerlerine göre belirlenmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2018'de Çin'de yapılan invaziv kandidiyazis tanısında biyobelirteçlerin klinikteki yerini inceleyen bir çalışmaya, 49'u kandidemi olan toplam 71 invaziv kandidiyaz hastası, 41 bakteriyemi hastası ve 96 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Bakteriyemi ve sağlıklı grubunu içeren toplam kontrol grubu ile invaziv kandidiyaz grubu karşılaştırıldığında MN Ag için duyarlılık %66,2, özgüllük %89,2; IgG için duyarlılık %74,6, özgüllük %90,8; BDG için duyarlılık %76,1, özgüllük %86,5 bulunmuştur. Testler kombine edildiğinde duyarlılık artmış fakat özgüllük azalmıştır. MN Ag ve BDG kombinasyonunda duyarlılık %85,9, özgüllük %81,1; MN Ag ve IgG kombinasyonunda duyarlılık %81,7, özgüllük % 81,6; BDG ve IgG kombinasyonunda duyarlılık %85,9, özgüllük %80 bulunmuştur. MN Ag, BDG ve IgG birlikte kombine edildiğinde ise duyarlılık %93'e yükselmiş ancak özgüllük %74,6'ya düşmüştür. Ayrıca kandidemi grubu ve derin yerleşimli kandidiyaz grubu karşılaştırılmış; MN Ag ve IgG duyarlılıkları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,79$, $p=0,55$). Fakat BDG duyarlılığı kandidemi grubunda %36,4, derin yerleşimli kandidiyaz grubu için %77,6 bulunmuş olup kandidemi grubunda duyarlılığın istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p<0,005$). Sonuç olarak bu çalışmada, invaziv kandidiyazis tanısında biyobelirteçlerin performansının makul olduğunu, bununla birlikte kombine kullanıldıklarında daha yararlı olacakları belirtilmiştir [7]. Bizim çalışmamızda sadece kandidemi hastaları incelenmiş olup derin yerleşimli kandidiyaz hastaları dahil edilmemiştir. Bakteriyemi ve sağlıklı grubunu içeren kontrol grubu, kandidemi grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen analizler testlerin

ikili kombinasyonu için benzerdir. BDG için duyarlılık ve özgüllük oranımız daha düşük olup istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,353$). Dolayısıyla MN Ab ve BDG kombinasyonumuzda da duyarlılık ve özgüllük daha düşük bulundu. Bu durumun sebebinin derin yerleşimli kandidiyaz hastalarından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Held ve ark.'ları 2001-2012 yılları arasında Almanya'da 56 kandidemi, 100 bakteriyemi hastası ve 100 sağlıklı kişiden oluşan 3 grup üzerinde, biyobelirteçlerin kandidemi tanısındaki yararını araştıran bir vaka-kontrol çalışması yapmıştır. Bakılan MN Ag, MN Ab ve BDG biyobelirteçlerinin üçü de kandidemisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MN Ag için duyarlılık %58,9, özgüllük %97; MN Ab için duyarlılık %62,5, özgüllük %65; BDG için duyarlılık %87,5, özgüllük %85,5 olarak saptanmıştır. Testler kombinasyon ile değerlendirildiğinde ise MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda duyarlılık %89,3, özgüllük %63; MN Ag ve BDG kombinasyonunda duyarlılık %89,3, özgüllük %85 bulunmuştur. İstatistiksel olarak yapılan ROC analizinde AUC değeri en büyük olan BDG'dir. BDG AUC değeri 0,925 ve MN Ag AUC değeri 0,898 olup, ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem BDG hem de MN Ag'nin AUC'leri, MN Ab'nun AUC'sinden (0,673) daha büyük görülmüştür. Sonuç olarak çalışmada BDG testinin tanı için yararlı olabileceği düşünülmüştür. MN Ag-MN Ab kombinasyonu en yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanı için yararlı bulunmamıştır ve bundan MN Ab'nin kaynaklı olduğu düşünülmüştür. MN Ag ise tek başına mükemmel bir özgüllük gösterse de duyarlılığın düşük olması nedeni ile tanı testi olarak kabul görmemiştir. Ayrıca BDG'nin MN Ag ile kombine edilmesinin duyarlılık ve özgüllük açısından tek başına BDG ile kıyaslandığında ekstra maliyete değmeyeceği kanısı oluşmuştur [8]. Bizim çalışmamızda ise kandidemi grubu, kandidemi olmayan (bakteriyemi ve sağlıklı) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MN Ab için AUC değeri, duyarlılık ve özgüllük oranı bahsedilen çalışmayla benzer bulundu. Farklı olarak BDG için AUC değeri, duyarlılık ve özgüllük oranları daha düşük olsa da MN Ag ile kombinasyonundaki duyarlılık ve özgüllük oranları benzer bulundu. BDG tek başına kullanılmasına kıyasla diğer testlerle kombine edilmesinin daha yararlı olduğu sonucuna varıldı. MN Ag tek

başına kullanıldığında ise duyarlılığı yapılan çalışmaya göre daha yüksek, özgüllüğü daha düşük bulundu. Ayrıca MN Ag ve MN Ab kombinasyonunda duyarlılık benzerdi fakat özgüllük bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. Çalışmalar arası duyarlılık ve özgüllük oranlarındaki farklılık kandidemi hastalarında tür dağılımının farklılığı, örneklem sayımızın az olması, çalışılan kitlerin prosedürleri ve üretici cut-off değerine göre belirlenmesi gibi birçok faktöre bağlı olabilir.

Kohno ve ark.'larının 1992 yılında Japonya'da yaptığı kandidemi tanısında serodiagnostik testleri değerlendiren çalışmaya 10 kandidemi hastası, 14 şüpheli fungemi hastası (antibiyotik tedavisine >6 gün cevapsız ateşi olan fakat kültür üremesi olmayan hastalar) ve 10 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Kandidemi ve kontrol hastaları arasındaki karşılaştırmada MN Ag ve BDG testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirilmiştir. Ayrıca bu testlerin düzeyi antifungal tedavi sonrası da ölçülmüş olup, iyileşme gösteren tüm kandidemik hastalarda azaldığı ve tedaviden fayda görmeyenlerde yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür [9]. Sendid ve ark.'larının 2002'de sistemik *Candida* enfeksiyonlarının tanısında MN Ag ve MN Ab düzeylerini araştırmak amacıyla yaptığı bir çalışmada izole edilen *Candida* türünden bağımsız olarak pozitif kültür tarihine yakın dönemde alınan kanda, serolojik test pozitifliğinde %80'den fazla bir artış gözlenmiştir. Bu çalışma ile klinik olarak şüphelenilen hastalarda her iki testin düzenli serolojik izleminin kandidiyazın erken teşhisine katkı sağlayacağı vurgulanmıştır [185]. Çalışmamızın kısıtlılığı olarak seri serum biyobelirteç düzeyleri izlenememiş olup tanı ve tedavi altında klinik yanıtı değerlendirilmede bu biyobelirteçlerin takibi için yorum yapılamamaktadır.

Sendid ve ark.'ları 2003'te nütropenik hastaların sistemik kandidiyaz tanısında biyobelirteçlerin katkısını araştırmak için hematolojik malignitesi olan 6'sı kandidemi ve 1'i derin kandidiyaz toplam 7 nütropenik yetişkin hastayı incelemişlerdir. Nütropenik dönemde tüm hastalarda yüksek ve kalıcı mannan düzeyi tespit edilirken antikorlar tespit edilemez düzeyde kalmıştır. Hastalardan 5'inde nütropeni düzelince antikor yanıtında artış saptanmıştır. Seri izlem sayesinde gözlenen antijen seviyesi azalmaya başladığında antikor yanıtında artış, antijen düzeyi artış gösterdiğinde ise antikor yanıtındaki düşüş dikkat çekmiştir. Ayrıca antifungal tedavi sonrası ölçülen mannan antijeni seviyesinde belirgin gerileme saptanmıştır. Sonuç itibarıyla bu

çalışmada örneklem sayısı az olmakla birlikte kandidemi riski olanlarda mannan antijeni ve antikorunun birlikte bakılması ve nötropenik hastalarda her iki biyobelirtecin düzenli seri ölçümlerle izlenmesi önerilmiştir [186]. MN Ab'deki düşük duyarlılığın özellikle nötropenik olan immunsupresif kişilerde antikor yanıtındaki eksiklikten kaynaklı olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [187, 188]. Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da kandidemi grubundaki 4 nötropenik hastada mannan antijen düzeyleri oldukça yüksek, anti-mannan antikor düzeyleri de düşük olduğu görüldü. Seri serum ölçümleri maliyet kısıtlılığı nedeniyle yapılamadı.

Albert ve ark.'ları bakteriyemisi olan hastalarda BDG'nin yanlış pozitiflik durumunu değerlendirmek için yaptığı çalışmada, invaziv mantar enfeksiyonundan şüphelenilmeyen 39 bakteriyemi hastasında BDG testinin 16 hasta (%41) için yanlış pozitif sonuç verdiğini görmüştür. İstatistiksel analizde, BDG düzeylerinin Gram negatif basil kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda, Gram pozitif koklara bağlı bakteriyemisi olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir [189]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak bakteriyemi olan 27 hastanın 16'sında (%59,2) BDG yanlış pozitif sonuçlandı ve düzeyi, Gram negatif bakteriyemisi olanlarda Gram pozitif olanlara göre daha yüksekti. Ek olarak kandidemi grubunda eşlik eden bakteriyemisi olan hastalara bakıldığında 9 hastanın sadece 5'inde BDG pozitifliği görüldü fakat hastaların toplam 7'sinde etken *C. auris* ve *C. parapsilosis*'ti. Daha önce bahsedildiği üzere bu türlerde BDG duyarlılığı düşüktür [116, 183]. Bakteriyemisi olan hastalarda invaziv bir mantar enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, BDG testini yorumlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Daha fazla olgu incelenerek yapılacak değerlendirmelerin farklılıkları ortaya koymada daha etkili olacağını düşünmekteyiz. Biyobelirteçlerin türlere özgü tanı değerinin araştırılması çalışmanın verimini arttırabilir. Bu testlerin ardışık alınan serum örneklerinde daha kapsamlı bir şekilde analiz edilmesi, kandidemi erken teşhisinin değerlendirilmesinde ve antifungal tedaviye yanıtın izlenmesinde daha fazla yol gösterici olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda MN Ag ve MN Ab'nun kandideminin erken tanısında yol gösterici bir potansiyele sahip olduğu, BDG'nin ise tek başına kullanıldığında tanı performansının yetersiz kaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, biyobelirteçlerin kombine kullanımı, tanısal performansı belirgin derecede arttırmıştır. Kombinasyon sayesinde tek bir testin gözden kaçırabileceği vakalar yakalanabilmekte, yalancı pozitiflik ve negatiflik durumlarının azaltılmasına olanak sağlanabilmektedir. Sonuçlar hipotezimizle uyumlu olup bu biyobelirteçler, hastalığın erken safhalarında tanı sürecini hızlandırabilir ve uygun tedaviye başlama sürecini kısaltabilir. Mortalitesi yüksek bu enfeksiyon için bu durum oldukça önem arz etmektedir.

Daha fazla vaka ile ardışık serum ölçümlerinin yapılarak tanı ve tedavi sürecinde bu biyobelirteçlerin klinikteki yerini aydınlatacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Araştırmalar sonucu kesin veriler elde edilene kadar mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyon için klinik karar verme sürecinde biyobelirteç sonuçları, klinik bulgular, risk faktörleri ve kültür ile birlikte bütüncül olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pfeiffer, C.D., et al., *Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(8): p. 2879-83.
2. Dichtl, K., U. Seybold, and J. Wagener, *Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays*. Infection, 2019. **47**(2): p. 217-224.
3. Mikulska, M., et al., *The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R222.
4. Wang, K., et al., *Diagnostic value of Candida mannan antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for Candida infection*. Mycoses, 2020. **63**(2): p. 181-188.
5. Wheat, L.J., *Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis*. Clin Chest Med, 2009. **30**(2): p. 367-77, viii.
6. León, C., et al., *Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study*. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1624-33.
7. Li, F., et al., *Clinical value of (1,3)- β -D-glucan, mannan, antimannan IgG and IgM antibodies in diagnosis of invasive candidiasis*. Med Mycol, 2019. **57**(8): p. 976-986.
8. Held, J., et al., *Comparison of (1->3)- β -D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec Candida antigen as serum biomarkers for candidemia*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(4): p. 1158-64.
9. Kohno, S., et al., *An evaluation of serodiagnostic tests in patients with candidemia: beta-glucan, mannan, candida antigen by Cand-Tec and D-arabinitol*. Microbiol Immunol, 1993. **37**(3): p. 207-12.
10. Naglik, J.R., J.P. Richardson, and D.L. Moyes, *Candida albicans pathogenicity and epithelial immunity*. PLoS Pathog, 2014. **10**(8): p. e1004257.

11. Knoke, M. and H. Bernhardt, *The first description of an oesophageal candidosis by Bernhard von Langenbeck in 1839*. Mycoses, 2006. **49**(4): p. 283-7.
12. McCullough, M.J., B.C. Ross, and P.C. Reade, *Candida albicans: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1996. **25**(2): p. 136-44.
13. Barnett, J.A., *A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, Candida albicans*. Yeast, 2008. **25**(6): p. 385-417.
14. GL Mandell, J.B., Dolin R. *Candida Species, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition*. 2010, Elsevier.
15. Espinel-Ingroff, A., *History of medical mycology in the united states*. Clin Microbiol Rev, 1996. **9**(2): p. 235-72.
16. Willke Topçu A, S.G., Doğanay M, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Etkenlere Göre Enfeksiyonlar* ed. N.T. Kitabevleri. Vol. 4. 2017, İstanbul. 2097-2129.
17. Murray PR, B.E., Pfaller MA, *Manual of Clinical Microbiology . 6th Ed. Morphology, Taxonomy and Classification of The Fungi*, ed. A.S.f. Microbiology. 1995, Washington. 699-708.
18. De Hoog, G.S., et al., *Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi*. Med Mycol, 1998. **36 Suppl 1**: p. 52-6.
19. Yücel A. Kantarcıoğlu S, *Candida Albicans'ın Taksonomisindeki Önemli Bazı Değişiklikler*, in *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 1999. p. 236-246.
20. Prasad, P. and M. Tippiana, *Morphogenic plasticity: the pathogenic attribute of Candida albicans*. Curr Genet, 2023. **69**(2-3): p. 77-89.
21. Xiong, E.H., et al., *Functional genomic analysis of genes important for Candida albicans fitness in diverse environmental conditions*. Cell Rep, 2024. **43**(8): p. 114601.
22. Segal E, E.D., *Topley and Willson's Microbiology and Microbial Infections Medical Mycology, Candida species and Blastoschizomyces capitatus*, ed. R.J.H. William G. Merz. 1998, New York, Oxford University.

23. Ustaçelebi, Ş., *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Candida Türleri, ed. E. Tümbay. 1999, Ankara: Güneş Kitabevi. 1081-1086.
24. Gary Moran, D.C., Derek Sullivan, *Candida and Candidiasis 2 nd*. An Introduction to the Medically Important Candida Species, ed. C.J.C. Richard A. Calderone. 2011, Washington: ASM Press.
25. Zareshahrabadi, Z., et al., *Antifungal Drug Susceptibility Profile of Candida kefyr Isolated from Clinical Samples and Dairy Products*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2024. **2024**: p. 6594366.
26. Pappas, P.G., *Invasive candidiasis*. Infect Dis Clin North Am, 2006. **20**(3): p. 485-506.
27. Spivak, E.S. and K.E. Hanson, *Candida auris: an Emerging Fungal Pathogen*. J Clin Microbiol, 2018. **56**(2).
28. Forsberg, K., et al., *Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen*. Med Mycol, 2019. **57**(1): p. 1-12.
29. Hall, R.A. and N.A. Gow, *Mannosylation in Candida albicans: role in cell wall function and immune recognition*. Mol Microbiol, 2013. **90**(6): p. 1147-61.
30. Ahamefula Osibe, D., et al., *Cell wall polysaccharides from pathogenic fungi for diagnosis of fungal infectious disease*. Mycoses, 2020. **63**(7): p. 644-652.
31. Garcia-Rubio, R., et al., *The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species*. Front Microbiol, 2019. **10**: p. 2993.
32. Gow, N.A. and B. Hube, *Importance of the Candida albicans cell wall during commensalism and infection*. Curr Opin Microbiol, 2012. **15**(4): p. 406-12.
33. Hernández-Chávez, M.J., et al., *Fungal Strategies to Evade the Host Immune Recognition*. J Fungi (Basel), 2017. **3**(4).
34. Morrison, C.J., S.F. Hurst, and E. Reiss, *Competitive binding inhibition enzyme-linked immunosorbent assay that uses the secreted aspartyl proteinase of Candida albicans as an antigenic marker for diagnosis of disseminated candidiasis*. Clin Diagn Lab Immunol, 2003. **10**(5): p. 835-48.
35. Donlan, R.M. and J.W. Costerton, *Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms*. Clin Microbiol Rev, 2002. **15**(2): p. 167-93.

36. Silva, S., et al., *Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance*. FEMS Microbiology Reviews, 2012. **36**(2): p. 288-305.
37. Villa, S., et al., *Transcriptional control of hyphal morphogenesis in Candida albicans*. FEMS Yeast Res, 2020. **20**(1).
38. Biswas, S., P. Van Dijck, and A. Datta, *Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of Candida albicans*. Microbiol Mol Biol Rev, 2007. **71**(2): p. 348-76.
39. Felk, A., et al., *Candida albicans hyphal formation and the expression of the Efg1-regulated proteinases Sap4 to Sap6 are required for the invasion of parenchymal organs*. Infect Immun, 2002. **70**(7): p. 3689-700.
40. Mayer, F.L., D. Wilson, and B. Hube, *Candida albicans pathogenicity mechanisms*. Virulence, 2013. **4**(2): p. 119-28.
41. Yang, Y.L., *Virulence factors of Candida species*. J Microbiol Immunol Infect, 2003. **36**(4): p. 223-8.
42. Chen, Y.C., et al., *Differential secretion of Sap4-6 proteins in Candida albicans during hyphae formation*. Microbiology (Reading), 2002. **148**(Pt 11): p. 3743-3754.
43. Pittet, D., et al., *Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(6): p. 1068-78.
44. Nemecek, J.C., M. Wüthrich, and B.S. Klein, *Global control of dimorphism and virulence in fungi*. Science, 2006. **312**(5773): p. 583-8.
45. Todd, R.T., A. Forche, and A. Selmecki, *Ploidy Variation in Fungi: Polyploidy, Aneuploidy, and Genome Evolution*. Microbiol Spectr, 2017. **5**(4).
46. Saghrouni, F., et al., *Molecular methods for strain typing of Candida albicans: a review*. J Appl Microbiol, 2013. **114**(6): p. 1559-74.
47. Paiva, J.A., et al., *Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROBACT study*. Crit Care, 2016. **20**: p. 53.

48. Horasan, E.S., et al., *Increase in Candida parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study*. Mycopathologia, 2010. **170**(4): p. 263-8.
49. Odds, F.C., et al., *Carriage of Candida species and C albicans biotypes in patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation for haematological disease*. J Clin Pathol, 1989. **42**(12): p. 1259-66.
50. Arendrup, M.C., *Epidemiology of invasive candidiasis*. Curr Opin Crit Care, 2010. **16**(5): p. 445-52.
51. Kontoyiannis, D.P. and R.E. Lewis, *Antifungal drug resistance of pathogenic fungi*. Lancet, 2002. **359**(9312): p. 1135-44.
52. Satoh, K., et al., *Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital*. Microbiol Immunol, 2009. **53**(1): p. 41-4.
53. de Cássia Orlandi Sardi, J., et al., *Candida auris: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options*. Microb Pathog, 2018. **125**: p. 116-121.
54. van de Veerdonk, F.L., B.J. Kullberg, and M.G. Netea, *Pathogenesis of invasive candidiasis*. Curr Opin Crit Care, 2010. **16**(5): p. 453-9.
55. van der Meer, J.W., et al., *Severe Candida spp. infections: new insights into natural immunity*. Int J Antimicrob Agents, 2010. **36 Suppl 2**: p. S58-62.
56. Lyman, C.A. and T.J. Walsh, *Phagocytosis of medically important yeasts by polymorphonuclear leukocytes*. Infect Immun, 1994. **62**(4): p. 1489-93.
57. Taschdjian, C.L., et al., *Immunofluorescence studies of candida in human reticuloendothelial phagocytes: implications for immunogenesis and pathogenesis of systemic candidiasis*. Am J Clin Pathol, 1971. **56**(1): p. 50-8.
58. Deschamps, M.M., et al., *HIV infection in Haiti: natural history and disease progression*. Aids, 2000. **14**(16): p. 2515-21.
59. Kozel, T.R., *Activation of the complement system by pathogenic fungi*. Clin Microbiol Rev, 1996. **9**(1): p. 34-46.
60. Lefkowitz, S.S., et al., *Phagocytosis and intracellular killing of Candida albicans by macrophages exposed to myeloperoxidase*. J Infect Dis, 1996. **173**(5): p. 1202-7.

61. Pappas, P.G., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(4): p. e1-50.
62. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Diagnosing Invasive Candidiasis*. J Clin Microbiol, 2018. **56**(5).
63. Seagle, E.E., et al., *Recurrent Candidemia: Trends and Risk Factors Among Persons Residing in 4 US States, 2011-2018*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(10): p. ofac545.
64. Yapar, N., *Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis*. Ther Clin Risk Manag, 2014. **10**: p. 95-105.
65. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. Clin Microbiol Rev, 2007. **20**(1): p. 133-63.
66. Pfaller, M.A., et al., *Bloodstream infections due to Candida species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998*. Antimicrob Agents Chemother, 2000. **44**(3): p. 747-51.
67. Luzzati, R., et al., *Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(8): p. 602-7.
68. Yapar, N., et al., *Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital*. Mycoses, 2006. **49**(2): p. 134-8.
69. Poissy, J., et al., *Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 109.
70. Hollenbach, E., *Invasive candidiasis in the ICU: evidence based and on the edge of evidence*. Mycoses, 2008. **51 Suppl 2**: p. 25-45.
71. Kullberg, B.J. and M.C. Arendrup, *Invasive Candidiasis*. N Engl J Med, 2015. **373**(15): p. 1445-56.
72. Gürcüoğlu, E., et al., *Colonisation in adult patients with nosocomial candidemia*. Mycoses, 2012. **55**(3): p. 269-75.
73. Weiss, E. and J.F. Timsit, *Management of invasive candidiasis in nonneutropenic ICU patients*. Ther Adv Infect Dis, 2014. **2**(5-6): p. 105-15.

74. Pittet, D., et al., *Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients*. Ann Surg, 1994. **220**(6): p. 751-8.
75. León, C., 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): p. 730-7.
76. Ostrosky-Zeichner, L., et al., *Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**(4): p. 271-6.
77. Oude Lashof, A.M., et al., *Ocular manifestations of candidemia*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(3): p. 262-8.
78. Verduyn Lunel, F.M., J.F. Meis, and A. Voss, *Nosocomial fungal infections: candidemia*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999. **34**(3): p. 213-20.
79. Eades, C.P., et al., *Comparison of β -1-3-D-Glucan and Candida Mannan Biomarker Assays with Serological Tests for the Diagnosis of Candidemia*. J Fungi (Basel), 2023. **9**(8).
80. Aitken, S.L., et al., *Clinical practice patterns in hospitalized patients at risk for invasive candidiasis: role of antifungal stewardship programs in an era of rapid diagnostics*. Ann Pharmacother, 2014. **48**(6): p. 683-90.
81. León, C., L. Ostrosky-Zeichner, and M. Schuster, *What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2014. **40**(6): p. 808-19.
82. Domer, J.E. and R.E. Garner, *Immunomodulation in response to Candida*. Immunol Ser, 1989. **47**: p. 293-317.
83. Bassetti, M., et al., *Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit*. Semin Respir Crit Care Med, 2019. **40**(4): p. 524-539.
84. Pitarch, A., C. Nombela, and C. Gil, *Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies*. Curr Top Med Chem, 2018. **18**(16): p. 1375-1392.
85. Fuchs, S., C. Lass-Flörl, and W. Posch, *Diagnostic Performance of a Novel Multiplex PCR Assay for Candidemia among ICU Patients*. J Fungi (Basel), 2019. **5**(3).

86. Freydiere, A.M., R. Guinet, and P. Boiron, *Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods*. Med Mycol, 2001. **39**(1): p. 9-33.
87. Murray PR, R.K., Pfaller MA, *Tibbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı, ed. A. Başustaoğlu. 2010, Ankara: Atlas
88. Wilson, M.L., et al., *Controlled comparison of the BACTEC high-blood-volume fungal medium, BACTEC Plus 26 aerobic blood culture bottle, and 10-milliliter isolator blood culture system for detection of fungemia and bacteremia*. J Clin Microbiol, 1993. **31**(4): p. 865-71.
89. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1284-92.
90. Sheppard, D.C., et al., *Utility of the germ tube test for direct identification of Candida albicans from positive blood culture bottles*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(10): p. 3508-9.
91. Atalay, M.A., *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 42(3). 2012. p. 106-109.
92. Colin K. Campbell, E.M.J., David W. Warnock, *Identification of Pathogenic Fungi*. 2. 2013: Wiley-Blackwell.
93. Lars F. Westblade, E.M.B., Shawn R. Lockhart, Gary W. Procop, *Larone's Medically Important Fungi: A Guide to Identification*. 7th Edition. 2018, Washington ASM Press.
94. Deirdre L. Church , E.W.K., Gail L. Woods , Gary W. Procop , Geraldine S. Hall , Paul C. Schreckenberger , William M. Janda, *Konemans Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7. 2017: Wolters Kluwer.
95. Odds, F.C. and R. Bernaerts, *CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(8): p. 1923-9.
96. Ainscough, S. and C.C. Kibbler, *An evaluation of the cost-effectiveness of using CHROMagar for yeast identification in a routine microbiology laboratory*. J Med Microbiol, 1998. **47**(7): p. 623-8.

97. Martínez-Jiménez, M.C., et al., *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, 2015. **70**(8): p. 2354-61.
98. Kurita, H., et al., *Usefulness of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for Candida mannan antigen for detecting Candida in oral rinse solutions*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009. **107**(4): p. 531-4.
99. Yeo, S.F. and B. Wong, *Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections*. *Clin Microbiol Rev*, 2002. **15**(3): p. 465-84.
100. Cuenca-Estrella, M., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures*. *Clin Microbiol Infect*, 2012. **18 Suppl 7**: p. 9-18.
101. García-Ruiz, J.C., et al., *Detection of antibodies to Candida albicans germ tubes for diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997. **35**(12): p. 3284-3287.
102. Odabasi, Z., et al., *β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome*. *Clinical Infectious Diseases*, 2004. **39**(2): p. 199-205.
103. Herent, P., et al., *Retrospective evaluation of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidosis*. *Journal of clinical microbiology*, 1992. **30**(8): p. 2158-2164.
104. Morace, G., et al., *PCR-restriction enzyme analysis for detection of Candida DNA in blood from febrile patients with hematological malignancies*. *Journal of clinical microbiology*, 1999. **37**(6): p. 1871-1875.
105. Walsh, T.J., et al., *Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol*. *The American journal of medicine*, 1995. **99**(2): p. 164-172.
106. Jacquinet, P.M., et al., *Nature of Candida albicans-derived carbohydrate antigen recognized by a monoclonal antibody in patient sera and distribution over Candida species*. *FEMS microbiology letters*, 1998. **169**(1): p. 131-138.
107. Klis, F.M., *Cell wall assembly in yeast*. *Yeast*, 1994. **10**(7): p. 851-869.

108. Shibata, N., H. Kobayashi, and S. Suzuki, *Immunochemistry of pathogenic yeast, Candida species, focusing on mannan*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2012. **88**(6): p. 250-65.
109. Tsuchiya, T., Y. Fukazawa, and S. Kawakita, *Significance of serological studies on yeasts*. Mycopathol Mycol Appl, 1965. **26**(1): p. 1-15.
110. Summers, D.F., A.P. Grollman, and H.F. Hasenclever, *POLYSACCHARIDE ANTIGENS OF CANDIDA CELL WALL*. J Immunol, 1964. **92**: p. 491-9.
111. McLintock, L.A. and B.L. Jones, *Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients*. Br J Haematol, 2004. **126**(3): p. 289-97.
112. Li, F., et al., *Clinical value of (1,3)- β -D-glucan, mannan, antimannan IgG and IgM antibodies in diagnosis of invasive candidiasis*. Medical Mycology, 2019. **57**(8): p. 976-986.
113. Lass-Flörl, C., et al., *Interpretation, pitfalls of biomarkers in diagnosis of invasive fungal diseases*. Indian J Med Microbiol, 2022. **40**(4): p. 480-484.
114. Bouza, E., et al., *Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation*. Rev Esp Quimioter, 2020. **33**(1): p. 1-10.
115. Odabasi, Z., et al., *Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 199-205.
116. Mikulska, M., et al., *Lower sensitivity of serum (1,3)- β -d-glucan for the diagnosis of candidaemia due to Candida parapsilosis*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22**(7): p. 646.e5-8.
117. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences*. J Fungi (Basel), 2018. **4**(1).
118. Oz, Y. and N. Kiraz, *Diagnostic methods for fungal infections in pediatric patients: microbiological, serological and molecular methods*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011. **9**(3): p. 289-98.

119. Pfaller, M.A., *Application of Culture-Independent Rapid Diagnostic Tests in the Management of Invasive Candidiasis and Cryptococcosis*. J Fungi (Basel), 2015. **1**(2): p. 217-251.
120. Ostrosky-Zeichner, L., et al., *Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(5): p. 654-9.
121. Quindós, G., M.D. Moragues, and J. Pontón, *Is there a role for antibody testing in the diagnosis of invasive candidiasis?* Rev Iberoam Micol, 2004. **21**(1): p. 10-4.
122. León, C., et al., *Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 149.
123. Martínez-Jiménez, M.C., et al., *Potential role of Candida albicans germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia*. Med Mycol, 2014. **52**(3): p. 270-5.
124. Fortún, J., et al., *Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(11): p. 3134-41.
125. Parra-Sánchez, M., et al., *Candida albicans Germ-Tube Antibody: Evaluation of a New Automatic Assay for Diagnosing Invasive Candidiasis in ICU Patients*. Mycopathologia, 2017. **182**(7-8): p. 645-652.
126. Whiting, P., et al., *Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review*. Ann Intern Med, 2004. **140**(3): p. 189-202.
127. Kondori, N., L. Edebo, and I. Mattsby-Baltzer, *Candida albicans cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia*. Med Mycol, 2003. **41**(1): p. 21-30.
128. Willinger, B., *Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections*. Curr Drug Targets, 2006. **7**(4): p. 513-22.
129. Lacroix, C., et al., *Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of Candida species*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(2): p. 153-8.

130. Camp, I., K. Spettel, and B. Willinger, *Molecular Methods for the Diagnosis of Invasive Candidiasis*. J Fungi (Basel), 2020. **6**(3).
131. Avni, T., L. Leibovici, and M. Paul, *PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(2): p. 665-70.
132. Ahmad, S., et al., *Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification*. J Clin Microbiol, 2002. **40**(7): p. 2483-9.
133. Lau, A., et al., *Comparison of whole blood, serum, and plasma for early detection of candidemia by multiplex-tandem PCR*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(3): p. 811-6.
134. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward*. J Antimicrob Chemother, 2018. **73**(suppl_4): p. iv2-iv5.
135. Mylonakis, E., et al., *T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(6): p. 892-9.
136. Clancy, C.J., et al., *Detecting Infections Rapidly and Easily for Candidemia Trial, Part 2 (DIRECT2): A Prospective, Multicenter Study of the T2Candida Panel*. Clin Infect Dis, 2018. **66**(11): p. 1678-1686.
137. Berkow, E.L., S.R. Lockhart, and L. Ostrosky-Zeichner, *Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches*. Clin Microbiol Rev, 2020. **33**(3).
138. Spanu, T., et al., *Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of Candida species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(1): p. 176-9.
139. Buchan, B.W. and N.A. Ledebor, *Advances in identification of clinical yeast isolates by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(5): p. 1359-66.
140. Borman, A.M., M. Fraser, and E.M. Johnson, *CHROMagar™ Candida Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of Candida auris*. Med Mycol, 2021. **59**(3): p. 253-258.

141. Prakash, A., et al., *Evidence of genotypic diversity among Candida auris isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22**(3): p. 277.e1-9.
142. Stone, N.R., et al., *Evaluation of PNA-FISH yeast traffic light for rapid identification of yeast directly from positive blood cultures and assessment of clinical impact*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(4): p. 1301-2.
143. León, C., et al., *Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(3): p. 233-42.
144. Cornely, O.A., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18 Suppl 7**: p. 19-37.
145. Pasqualini, L., et al., *Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(4): p. 1285-8.
146. Vazquez, J., et al., *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 from an open-label trial*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 97.
147. Kollef, M., et al., *Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(12): p. 1739-46.
148. Bailly, S., et al., *Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **191**(10): p. 1139-46.
149. Strollo, S., et al., *Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012(1)*. Emerg Infect Dis, 2016. **23**(1): p. 7-13.
150. Spampinato, C. and D. Leonardi, *Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 204237.

151. Kim, J.H., J.W. Suh, and M.J. Kim, *Epidemiological Trends of Candidemia and the Impact of Adherence to the Candidemia Guideline: Six-Year Single-Center Experience*. J Fungi (Basel), 2021. **7**(4).
152. Kajihara, T., et al., *Distribution, trends, and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data*. Med Mycol, 2022. **60**(9).
153. Bassetti, M., et al., *Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(12): p. 4167-72.
154. Alp, S., et al., *Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010*. Mycoses, 2015. **58**(8): p. 498-505.
155. Conde-Rosa, A., et al., *Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center*. P R Health Sci J, 2010. **29**(1): p. 26-9.
156. Kutlu, M., et al., *Mortality-associated factors of candidemia: a multi-center prospective cohort in Turkey*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022. **41**(4): p. 597-607.
157. Toda, M., et al., *Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - Four Sites, United States, 2012-2016*. MMWR Surveill Summ, 2019. **68**(8): p. 1-15.
158. Cheng, Y.R., et al., *Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect, 2006. **39**(2): p. 155-61.
159. Blumberg, H.M., et al., *Risk factors for candidal 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): p. 177-86.
160. Yapar, N., et al., *Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study*. Med Mycol, 2011. **49**(1): p. 26-31.

161. Fujitani, S., et al., *Ethnicity and other possible risk factors for candidemia at 3 tertiary care university hospitals in Hawaii*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. **27**(11): p. 1261-3.
162. Dizbay, M., et al., *High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility*. Scand J Infect Dis, 2010. **42**(2): p. 114-20.
163. Ngamchokwathana, C., et al., *Risk Factors and Outcomes of Non-albicans Candida Bloodstream Infection in Patients with Candidemia at Siriraj Hospital-Thailand's Largest National Tertiary Referral Hospital*. J Fungi (Basel), 2021. **7**(4).
164. Lee, W.G., et al., *First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(9): p. 3139-42.
165. Chowdhary, A., et al., *New clonal strain of Candida auris, Delhi, India*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(10): p. 1670-3.
166. Magobo, R.E., et al., *Candida auris-associated candidemia, South Africa*. Emerg Infect Dis, 2014. **20**(7): p. 1250-1.
167. Emara, M., et al., *Candida auris candidemia in Kuwait, 2014*. Emerg Infect Dis, 2015. **21**(6): p. 1091-2.
168. Tse, H., et al., *Draft Genome Sequences of 19 Clinical Isolates of Candida auris from Hong Kong*. Microbiol Resour Announc, 2021. **10**(1).
169. Calvo, B., et al., *First report of Candida auris in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia*. J Infect, 2016. **73**(4): p. 369-74.
170. Bing, J., et al., *Candida auris-associated hospitalizations and outbreaks, China, 2018-2023*. Emerg Microbes Infect, 2024. **13**(1): p. 2302843.
171. Chowdhary, A., K. Jain, and N. Chauhan, *Candida auris Genetics and Emergence*. Annu Rev Microbiol, 2023. **77**: p. 583-602.
172. Angelopoulos, E., et al., *Differential diagnosis of bacterial from candidal bloodstream infections in ICU patients: the role of procalcitonin*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. P68.

173. Kokkoris, S., et al., *The Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and Its Combination with Other Biomarkers for Candidemia in Critically Ill Patients*. J Clin Med, 2024. **13**(12).
174. Karadeniz A, Ö.İ.B., Sitar ME, Hamidi AA. Bir Üniversite Hastanesinde Kandidemi Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. STED. 2021;30(4):252-7. .
175. Meng, Q., et al., *A machine learning model for early candidemia prediction in the intensive care unit: Clinical application*. PLoS One, 2024. **19**(9): p. e0309748.
176. Akin, H., et al., *Alterations of serum cytokine levels and their relation with inflammatory markers in candidemia*. Med Mycol, 2015. **53**(3): p. 258-68.
177. Charles, P.E., et al., *Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2006. **32**(10): p. 1577-83.
178. Pieralli, F., et al., *Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit*. Intern Emerg Med, 2017. **12**(5): p. 629-635.
179. Fu, Y., et al., *The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia*. J Infect, 2012. **64**(4): p. 438-40.
180. Massou, S., et al., *[Systemic candidiasis in medical intensive care unit: analysis of risk factors and the contribution of colonization index]*. Pathol Biol (Paris), 2013. **61**(3): p. 108-12.
181. Guidry, T., et al., *658: PREDICTION OF INVASIVE CANDIDIASIS IN A VETERAN POPULATION: VALIDATION OF THE CANDIDA SCORE*. Critical Care Medicine, 2016. **44**(12): p. 241.
182. Mokaddas, E., et al., *Value of (1-3)- β -d-glucan, Candida mannan and Candida DNA detection in the diagnosis of candidaemia*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(10): p. 1549-53.
183. Ullah, N., et al., *Species-Specific Sensitivity and Levels of Beta-D-Glucan for the Diagnosis of Candidemia-A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Fungi (Basel), 2025. **11**(2).

184. Alam, F.F., A.S. Mustafa, and Z.U. Khan, *Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 103.
185. Sendid, B., et al., *Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic Candida species*. J Med Microbiol, 2002. **51**(5): p. 433-442.
186. Sendid, B., et al., *Contribution of the Platelia Candida-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic Candida tropicalis infection in neutropenic adults*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(10): p. 4551-8.
187. Odds, F.C. and E.G. Evans, *Distribution of pathogenic yeasts and humoral antibodies to candida among hospital inpatients*. J Clin Pathol, 1980. **33**(8): p. 750-6.
188. Jones, J.M., *Laboratory diagnosis of invasive candidiasis*. Clin Microbiol Rev, 1990. **3**(1): p. 32-45.
189. Albert, O., et al., *Reactivity of (1→3)-β-d-glucan assay in bacterial bloodstream infections*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(11): p. 1453-60.

EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi



EK A: Etik Kurul Onayı

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı/Tarih ve Sayı: 09.09.2024-E.164587

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Kandidemi gelişen hastaların erken tanısında 1,3-beta D-glukan mannan antijeni ve anti-mannan IgG antikorunun yeri
ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER

Etik Kurulun Adı:
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu ¹
2024-KAEK-03

Açık Adresi	Telefon	E-Posta
Topkapı Mahallesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) 34093 Fatih/İstanbul	(0212) 523 22 88 - 3238	etikkurul@bezmialem.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŐVURUYA AİT BİLGİLER

Etik Kurula Başvuru Tarihi	9.08.2024
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı ²	Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Destekleyici	
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi	
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	
Başvuru Sahibi	Bir öge seçin. Lütfen başvuru sahibini belirtiniz (Ad soyad/Sponsor (Firma) adı)
Araştırmanın Fazı	Bir öge seçin.
Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz Araştırma/Çalışmaları İçin)	Bir öge seçin.
Destekleyicinin Statüsü	Bir öge seçin.

¹ Klinik araştırmalar etik kurallarına TİTCK tarafından verilen tanımlayıcı kod (Örn: 2024-KAEK-01).

² Tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı, çok merkezli araştırmalarda koordinatör bilgileri verilmelidir.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-FR-42	04/04/2024	-	-	1/16

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSLBB5486C&eS=164587> adresinden yapılabilir.

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:

14-4

Tarih:

14.08.2024

İlk Uygunluk Başvurusu:Uygun

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Uygun bulunan araştırmanın 27 Mayıs 2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alması nedeni ile araştırmanın başlatılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Uygun bulunan araştırmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşımayan tıbbi cihaz ile yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması olması nedeniyle araştırmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması.

Uygun bulunan araştırmanın/çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşıyan ve teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan tıbbi cihazla yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ve Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışma olması nedeni ile araştırmanın/çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.

Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan *İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği* kapsamındaki *İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen*;

- Amacı yalnızca performans değerlendirmek olan ve cerrahi prosedürler yoluyla numune alınımın yapıldığı *Performans Değerlendirme Çalışması*,
- Yürütülmesinde ilave girişimsel prosedürler veya gönüllüler için başka riskler bulunan *Performans Değerlendirme Çalışması*,
- Test sonuçlarının hasta yönetimi kararlarını etkileyebildiği veya tedaviye yön vermek üzere kullanılabildiği *Performans Değerlendirme Çalışması*,

olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan *İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği* kapsamındaki;

- Destek tam cihazına ilişkin sadece artık numune kullanılarak yapılan *Performans Değerlendirme Çalışması*,
- Teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan ve gönüllülerin ilave olarak girişimsel veya külfetli prosedürlere tabi tutulduğu *In-Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihazlar İle Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışması*,

olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
KAD-FR-42	04/04/2024	-	-	9/16

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.Evrak sorgulaması
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSLBB5486C&eS=164587> adresinden yapılabilir.

EK B: Desteklenmiş Proje Sözleşmesi

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SİNİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÖNV-TFO-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi: <i>...</i>

MADDE 1- TARAFLAR

Bu sözleşmenin tarafları;

- 1.1. Seyitnizam mahallesi, Seyitnizam caddesi, Ak Evler sitesi, Zeytinburnu/İstanbul adresinde mukim Yasemin Akkoyunlu' dur.
- 1.2. Kartaltepe mahallesi, Avcı sokak, Lale apartmanı Bakırköy/İstanbul adresinde mukim Turan Aslan' dir.
- 1.3. Nişancı mahallesi, 1.Sardunya sokak, No1/12 Eyüpsultan/İstanbul adresinde mukim Bülent Durdu' dur.
- 1.4. Kayabaşı mahallesi, Park Mavera 2 sitesi A1 blok Başakşehir/İstanbul adresinde mukim Gülay Okay' dir.
- 1.5. Yıldırım mahallesi, Şehit Sadullah Balkan sokak, Birlikparkada sitesi Bayrampaşa/İstanbul adresinde mukim Çağla Bozkurt' dur.
- 1.6. Merkezefendi mahâllesi, Mevlana caddesi, Topkapı merkez evleri 1.Etap sitesi A4 blok Zeytinburnu/İstanbul adresinde mukim Vildan Betül Yenigün' dür.
- 1.7. İbrahim Erk. Sokak No:1/10 Bahçelievler/İstanbul adresinde mukim Gülnihal Şişman' dir.

Yasemin Akkoyunlu, Turan Aslan, Bülent Durdu, Gülay Okay, Çağla Bozkurt, Vildan Betül Yenigün ve Gülnihal Şişman bundan böyle bir arada "TARAFLAR" olarak anılacaktır.

MADDE 2 - TANIMLAR

Bu Sözleşme'de geçen;

- a) BVÜ: Bezmialem Vakıf Üniversitesini,
- b) Ar-Ge: Araştırma ve geliştirme ile ilgili faaliyetlerini,
- c) Proje: Konusu, amacı, kapsamı, süresi, özel şartları, bütçesi belirlenmiş; yeni bilgiler üretilmesi ve bilimsel yorumlarının yapılması veya teknolojik/sosyal problemlerin çözümlenmesi için bilimsel esaslara uygun olarak gerçekleştirilen çalışmaları,
- d) Fikri Ürün: İşbu sözleşmede bahsedilen fikri ürün ile kastedilen patent, faydalı model, tasarım, entegre devre topografyası, Bilgisayar programları, yapma bilgisi (know-how) ve teknik bilgi gibi özel bir mevzuatla ve/veya genel hükümlerle korunan her türlü zihinsel ürünleri,
- e) Fikir ve Sanat Eserleri: Sahibinin hususiyetini taşıyan ve ilim ve edebiyat, musiki, güzel sanatlar (yağlı ve suluboya tablolar, heykeller, mimarlık eserler ve FSEK md.4'te sayılan sair eserler) veya sinema eserleri olarak sayılan her nevi fikir ve sanat mahsullerini,
- f) FSMH: Fikri ve Sinai Mülkiyet Hakları olarak patent, faydalı model, tasarımı
- g) BVÜ Kaynakları: Doğrudan veya dolaylı bir yolla BVÜ tarafından sağlanan fiziki mekan, donanım, yazılım, laboratuvar, ışık ve insan kaynakları dâhil olmak üzere her türlü fon, tesis ve sair kaynakları,

ifade eder.

	FİKRİ SINAİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKRİ VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTD-SZŞ-003	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi:

MADDE 3- KONU

İşbu sözleşme, **TARAFLAR** arasında yürütülen aşağıda bilgileri bulunan **Ar-Ge / Proje** kapsamında ortaya çıkabilecek **Fikri Ürün**'ün ticarileşmesi sonucunda elde edilecek gelirin ve giderlerin paylaşılması ve tarafların sözleşme konusu fikri ürünün geliştirilmesindeki katkı payları ile **Fikir ve Sanat Eserleri** üzerindeki hakları ilgili yasal düzenlemeler anlamında hükümleri içerir.

Ar-Ge / Proje Bilgileri

Proje No: 20240904

Projenin Adı: Kandidemi gelişen hastaların erken tanısında 1,3-beta D-glukan, mannan antijeni ve anti-mannan IgG antikorunun yeri

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Yasemin Akkoyunlu

Proje Bütçesi: ₺40.783,50

MADDE 4 – TARAFLARIN KATKI VE HAK PAYLARI

4.1. **TARAFLAR**, BVÜ bünyesinde edinilen deneyim ve çalışmalarla veya **BVÜ Kaynakları** kullanılarak gerçekleştirilen **Ar-Ge ve Proje** kapsamında ortaya çıkabilecek **Fikri Ürün ve Fikir ve Sanat Eserleri**'nin hak sahibinin BVÜ olduğunu kabul eder.

4.2. **Fikri Ürün**'e ait **FSMH**'nin ticarileşmesi ile elde edilecek gelirlerin **TARAFLAR** arasındaki paylaşımı aşağıda verilen tabloda belirtilen oranlar dâhilinde yapılacaktır.

Yasemin AKKOYUNLU gelir payı oranı	Yasemin AKKOYUNLU katkı payı oranı	Yasemin AKKOYUNLU hak payı oranı
% 35	% 25	% 35
Turan ASLAN gelir payı oranı	Turan ASLAN katkı payı oranı	Turan ASLAN hak payı oranı
% 5	% 5	% 5
Bülent DURDU gelir payı oranı	Bülent DURDU katkı payı oranı	Bülent DURDU hak payı oranı
% 5	% 5	% 5
Gülây OKAY gelir payı oranı	Gülây OKAY katkı payı oranı	Gülây OKAY hak payı oranı
% 5	% 5	% 5
Çağla BOZKURT gelir payı oranı	Çağla BOZKURT katkı payı oranı	Çağla BOZKURT hak payı oranı
% 40	% 30	% 40

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SINAI MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-001	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi:

Vildan Betül Yenigün gelir payı oranı	Vildan Betül Yenigün katkı payı oranı	Vildan Betül Yenigün hak payı oranı
% 5 - ^a [§]	% 15	% 5
Günlühal Şişman gelir payı oranı	Günlühal Şişman katkı payı oranı	Günlühal Şişman hak payı oranı
% 5	% 15	% 5

MADDE 5 - SÖZLEŞMENİN SÜRESİ

Bu sözleşmenin geçerliliği **TARAFLAR** arasında yeni bir Mutabakat Sözleşmesi imzalanana kadar devam eder.

TARAFLAR'dan en az birinin değişiklik/fesih istemesi durumunda, istek gerekçesi ile birlikte diğer **TARAFLAR**'a yazılı olarak bildirilecek ve **TARAFLAR** tarafından mutabakat sağlanması durumunda değişiklik/fesih gerçekleşecektir.

MADDE 6 - TEBLİGAT ADRESLERİ

TARAFLAR işbu sözleşmede yazılı adreslerinin kanuni ikametgâh sayılacağını, adres değişikliklerinin derhal yazılı olarak noter vasıtası ile diğer tarafa bildirileceğini, böyle bir bildirim olmadığı takdirde, bildirilmiş olan son adresine yapılacak tebligatın, bizzat kendisine yapılmış tebligat gibi geçerli ve yeterli olacağını kabul etmişlerdir.

MADDE 7 - DEVİR VE TEMLİK ETMEME

İşbu sözleşme burada sözü edilen **TARAFLAR**'a mahsus olup, herhangi bir tarafça, önceden ilgili diğer tarafın yazılı izni alınmaksızın kısmen ya da tamamen devredilmeyecek ve başka herhangi bir suretle devir veya temlik edilmeyecektir.

MADDE 8 - YETKİLİ MAHKEMELER

İşbu sözleşmeden doğan anlaşmazlıklarda İstanbul Mahkemeleri ve İcra Daireleri yetkilidir.

MADDE 9 - SÖZLEŞMENİN BÜTÜNLÜĞÜ

İşbu sözleşme, **TARAFLAR** arasında Gizli Bilgiler ile ilgili olarak yapılmış bulunan sözleşme ve anlaşmaların bütününi teşkil etmekte olup, **TARAFLAR** arasında bu hususta daha önceden yapılmış bulunan diğer her türlü sözleşme, anlaşma ve taahhütlerin yerini almaktadır. İşbu sözleşme, taraflar arasında yazılı olarak mutabakata varılmadığı sürece kesinlikle değiştirilemez.

MADDE 10 - DELİL SÖZLEŞMESİ

Taraflar, işbu sözleşme ve sözleşmenin ayrılmaz parçası olan eklerinde doğabilecek her türlü uyuşmazlıklarda **TARAFLAR**'a ait defter ve kayıtların, bilgisayar kayıtlarının ve çıktılarının, dokümanların, belgelerin, düzenlenen tutanakların geçerli, bağlayıcı ve kesin delil olacağını ve

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	FİKRİ SİNÂİ MÜLKİYET HAKLARI VE FİKİR VE SANAT ESERLERİ MUTABAKAT SÖZLEŞMESİ			
	Doküman Kodu: ÜNV-TTO-SZŞ-001	Yayın Tarihi: 19.11.2020	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi: <i>...</i>

bu maddenin Hukuk Muhakemeleri Kanunu m.193 uyarınca kesin delil Sözleşmesi niteliğinde olduğunu kabul ve bayan eder.

MADDE 11 - SON HÜKÜMLER

11.1. İşbu sözleşmedeki hiçbir hüküm, taraflardan birinin diğerinin hukuki temsilcisi veya müşterek iş ortağı durumuna getirdiği veya taraflardan birinin zımni olarak diğer tarafı temsil etme, diğer tarafın nam veya hesabına ya da diğer tarafı bağlayacak nitelikte taahhütler üstlenme veya borç altına girme yetkisi verdiği şeklinde yorumlanamaz.

11.2. TARAFLAR, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ve bağlantılı mevzuata uygun olarak, birbirlerinden edindikleri kişisel verileri, mevzuata uygun bir şekilde koruyacaklarını taahhüt ederler. **TARAFLAR**'dan birinin mevzuata aykırı eylemi sebebiyle ortaya çıkacak zararların, diğer tarafça ödenmesi durumunda, sorumlu olan taraf, ödenen ceza veya tazminat bedelinin tamamını diğer tarafa derhal ödeyeceğini kabul ve taahhüt eder.

İşbu imza tarihi ile yürürlüğe girecek sözleşme 4 (dört) sayfa ve 11 (on bir) maddeden ibaret olup 1(bir) suret olarak düzenlenmiş ve imzalanmıştır.

Tarih: 05 / 11 / 2024