






Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Kandidemi Olgularının Prognozları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi-Tek Merkez

Evaluation of Prognoses and Risk Factors of Candidemia Cases Developing in The Intensive Care Unit-Single Center

  Şenay Öztürk Durmaz¹,  Ayşenur Sümer Coşkun²

¹ Kepez Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kepez/Antalya, Turkey

² Kepez Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Kepez/Antalya, Turkey

ORCID ID: Şenay Öztürk Durmaz <https://orcid.org/0000-0002-5260-2682>, Ayşenur Sümer Coşkun <https://orcid.org/0000-0001-9791-1510>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Şenay Öztürk Durmaz, e-posta / e-mail: drsenay70@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 17-07-2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11-08-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-08-2021

Durmaz Ş.Ö., Coşkun A.S. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Kandidemi Olgularının Prognozları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi-Tek Merkez, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021;5(2):148-153

Özet

| | |
|--------------------------|--|
| <i>Amaç</i> | Kandidemi önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Olguların yarısından fazlası yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde görülmektedir. Bu çalışmada kandidemi ile ilgili hastanemiz YBÜ'ne ait epidemiyolojik verilerin analizi, kandidemi gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi, prognoza ve mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. |
| <i>Materyal ve Metod</i> | 01.Şubat 2020-01 Şubat 2021 tarihleri arasında YBÜ'de yatışı olan 1085 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe kandida türü izole edilen 30 olgu kandidemi olarak tanımlandı. Hastaların yatış günleri, demografik veriler, ek hastalıkları, üremeden 30 gün önce kullanılan antibiyotik, steroid, total parenteral nütrisyon (TPN), santral venöz kateter (SVK) ve abdominal cerrahi hikayesi veri arşivi ve epikriz kayıtlarından incelendi. |
| <i>Bulgular</i> | Çalışmamızda kandidemi kabul edilen 16'sı (%53,3) erkek, 14'ü (%46,6) kadın 30 hasta dahil edildi. Yaş aralığı 74±18 idi. Hastaların hepsinde üremeden önceki 30 gün içerisinde karbapenem ve glikopeptid grubu antibiyotiklerin birlikte kullanıldığı tespit edildi. 15 (%50) hastada SVK kullanımı ve tüm hastalarda üriner kateter kullanımı mevcuttu. Ortalama yatış günü 147,8±134,4 olarak bulundu. İzole edilen Candida türlerinde ilk sırayı (n=15, %50) Candida parapsilosis, ikinci sırayı (n=9, %30) ise Candida albicans aldı. |
| <i>Sonuç</i> | Çalışmamızda kandidemi görülen hastalarda mortalite %90 olarak bulundu. Hastaların tümünde geniş spektrumlu antibiyotiklerin birlikte ve uzun süreli kullanıldığı görüldü. Ortalama yatış günlerinin (147,8±134,4) uzun olduğu saptandı. YBÜ'de özellikle bu pandemi döneminde akılcı antibiyotik kullanımı oldukça önemlidir. Hastaların alta yatan hastalıklarının tedavisi, invaziv kateterizasyondan kaçınılması kandidemi gelişimini ve buna bağlı mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz. |
| <i>Anahtar Kelimeler</i> | Kandidemi, prognoz, yoğun bakım |

Özet

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Aim</i> | <i>Candidemia is an important cause of mortality and morbidity. More than half of the cases are seen in the intensive care unit (ICU). In this study, we aimed to analyze the epidemiological data of our hospital ICU to determine the risk factors for the development of candidemia, and to investigate its effect on prognosis and mortality.</i> |
| <i>Material and Method</i> | <i>The files of 1085 patients who were hospitalized in the ICU between 01 February 2020-01 February 2021 were retrospectively scanned. Thirty cases of Candida species isolated in at least one blood culture with clinical signs and symptoms were defined as candidemia. Hospitalization days, demographic data, comorbidities, antibiotics used 30 days before reproduction, steroid, total parenteral nutrition (TPN), central venous catheter (CVC), and abdominal surgery history of the patients were analyzed from the data archive and epicrisis records.</i> |
| <i>Results</i> | <i>Thirty patients, 16 (53.3%) male and 14 (46.6%) were female, who were accepted as candidemia were included in our study. The age range was 74±18 years. It was determined that carbapenem and glycopeptide group antibiotics within 30 days before reproduction in all patients. 15 (%50) patients had CVC use and all patients had urinary catheter use. The mean hospitalization day was 147.8±134.4. Among the isolated Candida species, Candida parapsilosis took the first place (n=15, %50) and Candida albicans took the second place (n=9, 30%).</i> |
| <i>Conclusion</i> | <i>In our study, mortality was found to be 90% in patients with candidemia. It was also observed that broad-spectrum antibiotics were used concomitantly and for a long time in all patients. Mean hospitalization days (147.8±134.4) were found to be long. Rational use of antibiotics is very important in the ICU, especially during this pandemic period. We think that the treatment of the underlying diseases of the patients and the avoidance of invasive catheterization will reduce the development of candidemia and associated mortality.</i> |
| <i>Keywords</i> | <i>Candidemia, prognosis, intensive care</i> |

GİRİŞ

Kandidemi olgularının yarısından fazlası yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde görülmektedir.^{1,2} YBÜ'de hastada kandida enfeksiyonu gelişmesi mortalite için bağımsız risk faktörleri arasındadır.³ İnvaziv kandida enfeksiyonlarının mortalitesi farklı yayınlarda %39-60 arasında değişmektedir.⁴⁻⁶ Bu hastalarda yüksek mortalitenin yanı sıra hastanede yatış süresinin uzaması ve tedavide kullanılan ajanlar nedeniyle ekonomik yükün artması da başka bir sorundur.⁷ İnvaziv kandida enfeksiyonlarının %40-60'ına *C.albicans* neden olmaktadır. Ancak laboratuvar tekniklerinin ilerlemesi ile yeni türlerin tanımlanabilmesi ve yaygın flukonazol kullanımı gibi nedenlerle eskiden patojen olmayan türlerin ve albicans dışı kandida türlerinin sayısı giderek artmaktadır.^{8,9}

Genel olarak invaziv kandida enfeksiyonu için risk faktörleri arasında 65 yaş üzerinde olmak, yüksek "acute physiologic assessment and chronic health evaluation" (APACHE) II skoru, balgam ve dışkı gibi örneklerde bilinen kandida kolonizasyonu, santral venöz kateter olması, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi uygulanmış olması, parenteral beslenme, ağır mukozit, malignite, solid organ nakli ve böbrek yetmezliği olması sayılabilir.^{10,11}

Kandida lokal epidemiyolojisini sadece hastane genelinde değil, ünite düzeyinde de bilmek, uygun ampirik veya preemptif tedaviyi başlamak açısından önemlidir. Tedavi başlanmasındaki gecikmenin mortalite üzerinde etkileri gösterilmiştir.¹² Doğru ve hızlı tedavi başlamada en büyük engel tanı koymadaki zorluktur. Tanıda klinik inceleme, kültür, radyolojik bulgular ve histopatoloji önemlidir. Ancak kültürlerde üremenin görülmesi ve tür tayini zor olabilir ve uzun zaman alabilmektedir. Kandidemi için kan kültürlerinin sadece %50-70'inde üreme görülebilmektedir.¹³

Bu retrospektif çalışmada, hastanemizin kandidemi ile ilgili lokal epidemiyolojik verilerinin belirlenmesi, kandi-

emi gelişimi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yoğun bakım ünitemiz toplam 70 yataklıdır ve 3. basamak olarak hizmet vermektedir. 1 Şubat 2020-01 Şubat 2021 tarihleri arasında yoğun bakımda yatan toplam 1085 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe kandida türünün izole edilmesi kandidemi olarak tanımlandı. Hastaneye yatış tarihi ile pozitif kan kültürü tarihi arasındaki süre \geq 48 saat olan hastalarda gelişen kandidemi hastane kökenli olarak kabul edildi. Kan kültürlerinin biri veya birkaçında kandida izole edilen 30 hastanın demografik verileri ve eşlik eden hastalıkları ilgili formlara kayıt edildi. Bir hastadaki birden fazla üremeler tek bir üreme kabul edildi. Üremeden önceki bir aylık sürede kullandığı geniş spektrumlu antibiyotiklerin grubu ve süresi, steroid kullanımları, total parenteral nütrisyon (TPN) alımı, santral venöz kateter (SVK) kullanımları, abdominal cerrahi geçmişi, yoğun bakımda kalış süreleri açısından hastane veri arşivinden incelendi. Kandidemi gelişimi için risk oluşturan faktörlerin analizi, kandidemi gelişimine kadar olan süreçte elde edilen verilerden yola çıkılarak yapıldı. Çalışmaya 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi ve üreme sonrası 30 günlük sağ kalım dönemleri hastane elektronik veri arşivinden izlendi. Kan kültürlerinde maya ürediği tarihten sonraki 30 günde gerçekleşen ölüm "mortalite" değerlendirilmesi için tarandı.

Kan kültürlerinde üreyen mayalar VITEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) otomatize identifikasyon sistemi ile tiplendirildi.

Çalışmada verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler median(min-max) şeklinde verildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. $p < 0.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik kurul onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (05.05.2021\No286) alındı.

BULGULAR:

Bir yıl içerisinde yoğun bakım ünitesine toplam 1085 hasta yatışı ve bunların 30'unda (%2,76) kan kültüründe *Candida spp.* ürediği saptandı. İzolatların 9'unu (%30) *C.albicans* ve 21'ini (%70) *Albicans* dışı kandidalar oluşturdu. *Albicans* dışı kandidaların 15'i(%50) *C.parapsilosis*, 4'ü (%13,3) *C.tropicalis* ve 2'si (%6,6) *C.glabrata* idi. Hastaların 14'ü (%46,6) kadın ve 16'sı (%53,3) erkekti, yaş aralığı 74±18 idi. Yoğun bakımda yatış süreleri ortalama 147,8±134,4 gündü. Hastaların tümünde üriner kateterizasyon mevcuttu ve non nütropeniktiler. 10 hastanın kan ve idrar kültüründe aynı kandida türü ve 8 hastanın da kan, aspirat ve idrar kültüründe aynı etken saptandı. Hastaların kan kültürlerinde kandida izolasyonundan önceki 30 günlük süreçte sahip oldukları risk faktörleri Tablo-1'de ve üreme öncesi yine 30 günlük dönemde kullandıkları antibiyotikler Tablo-2'de gösterilmiştir. Hastaların hepsinde en az bir ek hastalık mevcut olup; 27 hastada kardiyovasküler hastalık(konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon), 14'ünde Kronik nörolojik hastalık(demens, alzheimer, serebrovasküler hastalık), 12'sinde diyabet, 10'unda kronik akciğer hastalığı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı,kronik bronşit) ve 3'ünde malignite mevcuttu. Kandidemi gelişen hastaların 27'si (%90) takip eden 30 günlük zamanda kaybedildi. Hasta yatışından kan kültüründe *candida* izolasyonuna kadar olan süreler *C.albicans* ve *Albicans* dışı kandidalar için karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 3). Kan kültüründe *candida* izolasyonundan ölüme kadar olan süreler *C.albicans* ve *Albicans* dışı kandidalar için karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kandidemi gerek invaziv işlemlerin çokluğu gerekse risk faktörlerinin artmış olmasından dolayı sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının sıklığı özellikle son yıllarda artış göster-

miştir. Hastanelere göre farklı sonuçlar olmakla birlikte, kandida türlerinin hastane kaynaklı kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının (KDSİ) %3-15'inden sorumlu olduğu ve etken olarak dördüncü sıklıkta izole edildiği bildirilmektedir.^{14,15}Yapılan çalışmalarda kandidemiye atfedilmiş olan mortalite %60-80 gibi yüksek oranda rapor edilmiştir.¹⁶

| | n (%) | Süre (gün) |
|--|-----------|------------|
| Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı | 30 (100) | 22±7.5 |
| YBÜ de 10 günden fazla yatış | 27 (90) | 66±48 |
| Entübasyon süresi | 27 (90) | 37±28 |
| SVK | 15 (23,3) | 17±8.4 |
| TPN | 7 (23,3) | 9.6±7 |
| Steroid kullanımı | 5 (16,6) | 10±3.7 |

TPN: Total parenteral nütrisyon
SVK: santral venöz kateter.

| Antibiyotik grupları | n (%) | Süre (gün) |
|------------------------|------------|------------|
| Karbapenem | 30 (%100) | 16±9,2 |
| Glikopeptid | 30 (%100) | 15±5,3 |
| Piperasilin-tazobaktam | 26 (86,6) | 10±4 |
| Linezolid | 20 (%66,6) | 10±7,3 |
| Tigesiklin | 7 (23,3) | 7±4 |
| Kinolon | 5 (16,6) | 7±3,8 |
| Aminoglikozid | 5 (16,6) | 5±2 |
| Metronidazol | 2 (%6,6) | 4±2,3 |

| | Albicans (n=9) | | Non-albicans (n=21) | | p |
|----------------------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|-------|
| | ort±ss | median (min-max) | ort±ss | median (min-max) | |
| Yatıştan sonra üreme (gün) | 26.55±14.18 | 20,5 (15-50) | 35.66±22.47 | 27 (5-86) | 0.221 |

ortalama±standart sapma, Mann Whitney U test

C.albicans ve *non-albicans* grupları arasında istatistikçe anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0.221).

| | Albicans (n=8) | | Non-albicans (n=19) | | p |
|---|----------------|------------------|---------------------|------------------|-------|
| | ort±ss | median (min-max) | ort±ss | median (min-max) | |
| Üremeden sonra ex (gün) | 11.00±5.60 | 10 (3-20) | 17.31±14.44 | 13 (5-64) | 0.275 |
| ortalama±standart sapma, Mann Whitney U test | | | | | |
| <i>C.albicans</i> ve <i>non-albicans</i> grupları arasında istatistikçe anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0.221). | | | | | |

Bir yıllık dönemde ve üçüncü düzey YBÜ'de yapılan çalışmamızda kandidemi insidansı 1.000 hastada 27,6 ve 30 günlük mortalite oranı %90 olup, literatürle karşılaştırıldığında yüksek saptanmıştır. Kır ve Bahçeci'nin¹⁷ yaptığı 2020 yılına ait bir çalışmada benzer şekilde kandidemi insidansını 1000 hastada 46 ve YBÜ mortalitesini %78.3 gibi yüksek bir oranda saptamışlardır. Tokak ve ark¹⁸ 2019 yılında yaptıkları çalışmada da benzer şekilde mortalite oranını %74,2 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızın sadece üçüncü düzey YBÜ'de yapılması, hastalarda kandidemi için risk faktörlerinden birkaçının aynı anda olması ve ileri yaşta olması (ortalama (74±18) gibi nedenlerle mortalitenin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Hastalardan 8'inin COVID-19 nedeni ile takip edildiklerini ve bu durumun mortalite üzerine olumsuz etkisini de göz ardı etmemek gerekir.

Çalışmamızda saptanan yaş ortalaması 74 ± 18 yıl olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Tokak ve ark¹⁸ kandidemili olguların yaş ortalamasını 73.7 ± 14.9 yıl olarak saptamıştır.

Yapılan diğer çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde takip edilen kandidemi hastalarının yaş ortalaması çalışmamızla paralel göstermektedir.¹⁹⁻²¹

Kandideminin en olası mekanizması; gastrointestinal sistem florasında doğal olarak bulunan kandida türlerinin

mukozal penetrasyon ile kandidemiye yol açabilmesidir. YBÜ'de mekanik ventilatördeki hastalarda, enteral beslenmede gecikme ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bu olasılığı arttırmaktadır.^{22,23} Çalışmamızda 15 hastada (%50) SVK kullanımı ve kateter ilişkili kandidemi olduğu düşünüldü. Yedi hastada (%23) enteral beslenme yerine TPN kullanıldığı ve hastaların tamamında kandidemiden önceki 30 günlük süreçte karbapenem ile birlikte glikopeptid grubu antibiyotik kullanıldığı saptandı.

APACHE II toplam skoru, akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirme olmak üzere üç alt başlığın toplamından oluşup; en yüksek değer 71'dir. Toplam puan 25 olduğunda %25 olan mortalite, 35 puan ve üzerinde %80'e yükselmektedir.²⁴ Çalışmamızda APACHE 2 skoru ortalaması 29,6 olarak saptanmış olup öngörülen mortalite oranı oldukça yüksektir.

Çalışmamızda en sık görülen tür *C.parapsilosis* (%50) olarak saptanmış, bunu *C.albicans* %30 takip etmiştir. Avrupa'da *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* en yaygın türler olurken, Akdeniz ülkelerinde *C.parapsilosis* yüksek oranda görülmektedir.^{25,26} Ülkemizde yapılan çalışmalarda en baskın tür *C.albicans* olarak belirlenmiş olup bunu *C.parapsilosis* izlemiştir.^{19,20} Çalışmamızla benzer şekilde Tokak ve ark¹⁸ 2019 yılında yaptığı çalışmada en sık kandidemi etkeni olarak ilk sırada %48,4 *C.parapsilosis* ve 2. sırada %32 *C.albicans* saptamışlardır. Çiçek Kolak ve ark. 27 2018 yılında yaptıkları çalışmada benzer şekilde *C. albicans*'i %36,3 olarak bulurken, %63,7'ini *Albicans* dışı kandidalar olarak bulmuşlardır. Bu farklılığın birçok nedeni olsa da; artmış flukonazol ve venöz kateter kullanımı başlıca nedendir.²⁸

SONUÇ

Kandidemide kan kültürlerinde sadece %50-70'inde üreme olur.¹³ Üreme olsa da tür düzeyinde tanımlama ve duyarlılık testlerinin sonuçlanması zaman alır. Kandidemi tanısında gecikme ve başlangıç tedavisinin uygun olmaması yüksek mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamızda kandidemi görülen hastalarda mortalite oranı %90 olarak bulundu.

Hastaların %50 sinde SVK kullanıldığı, tümünde geniş spektrumlu antibiyotiklerin birlikte ve uzun süreli kullanıldığı görüldü. Ortalama yatış günlerinin (147,8±134,4) uzun olduğu saptandı. Yoğun bakım ünitelerinde kandidemi gelişimini engellemek için gereksiz ve uzun süreli kateterizasyondan kaçınılmalı, ampirik olarak uzun süreli ve geniş antibiyotik kullanımı önlenmeli ve akılcı antibiyotik uygulamaları kullanılmalıdır, altta yatan başta diyabet olmak üzere metabolik durumlar tedavi edilmelidir.

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi\kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012; 38(12): 1930-45.
2. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(4): O245-54.
3. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018; 22(1): 93.
4. Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014;40(10): 1489-98.
5. Kett DK, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011; 39(4): 665-7.
6. Lortholary O, Renaudat C, Sibon K, et al. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* 2014; 40(9): 1303-12.
7. Ulu-Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses.* 2017; 60(3): 198-203.
8. Matthaïou DK, Christodouloupolou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 205.
9. Ashley ES. Fungal infections in the intensive care unit. In: *Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP): Critical and Urgent Care.* Seventh ed. Book 2. Lenexa, KS: American College of Clinical Pharmacy; 2010: 61-73.
10. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 10.
11. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015; 41(2): 285-95.
12. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9): 3640-5.
13. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Basetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care.* 2016; 20(1): 125-30.
14. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
15. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999;27(6):1066-72.
16. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andremont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988;26:429-32
17. Kır S, Bahçeci BK, Medikal yoğun bakım ünitesinde kandidemi ile ilişkili prognostik faktörlerin değerlendirilmesi *J Surg Med.* 2020;4(10):870-874.
18. Semih Tokak, Doğaç Uğurcan, Mustafa Agah Tekindal Erişkin yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kandidemi risk faktörlerinin belirlenmesi *Flora derg* 2020;25(1):47-53.
19. Mermutluoglu C, Devenci O, Dayan S, Aslan E, Bozkurt F, Tekin R. Antifungal susceptibility and risk factors in patients with candidemia. *Eurasian J Med* 2016;48:199-203.
20. Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Perk Gurun H, Dogru A, Ozbun B, Cerikcioglu N, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control* 2017;45:e61-e63.
21. Eliakim Raz N, Babaoff R, Yahav D, Yanai S, Shaked H, Bishara J. Epidemiology, microbiology, clinical characteristics, and outcomes of candidemia in internal medicine wards-a retrospective study. *Int J Infect Dis* 2016;52:49-54.
22. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3300-8.
23. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP, et al. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 1-10.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
25. Tortorano A, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Cavinato S, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection* 2013;41:655-62.
26. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:e343-53.
27. Çiçek Kolak Ç ve ark. Akdeniz üniversitesi hastanesinde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, candida türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkisi *Klimik Derg.* 2019;32(3):250-8.
28. Rodloff A, Koch D, Schaumann R. Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. *Eur J Med Res* 2011;16:187-95.