

# YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HASTA ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN KANDİDA TÜRLERİNİN VE KANDİDEMI RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation Of Candida Species and Candidemia Risk Factors Isolated From Patient Samples In Intensive Care Unit

Ferhan KERGET<sup>1</sup>, Ömer KARAŞAHİN<sup>1</sup>, Neslihan ÇELİK<sup>1</sup>, Buğra Kerget<sup>2</sup>, Sibel İba YILMAZ<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Kandida enfeksiyonları ciddi, hayatı tehdit edici hastalıklardır. Böyle bir hastalığın epidemiyolojisini ve risk faktörlerini anlamak hastalığa daha erken tanı konulmasını ve erken, etkin tedavi planlanmasına yardımcı olacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda hastanemiz üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen erişkin hastalarda çeşitli örneklerden üreyen kandida türlerini ve kandidemi risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. YBÜ'de bir yıl boyunca takip edilen erişkin hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların 30'unda kan kültüründe, 58'inde idrar kültüründe, 5'inde yara kültüründe, 32'sinde trakeal aspirat kültüründe kandida üremesi oldu. Santral venöz katater bulunması, total parenteral nutrisyon verilmesi ve cerrahi operasyon geçirilmesi kandidemi için önemli bir risk faktörü olarak gözlemlendi ( $p=0,019$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Kandidemi gelişen hastaların kandidemi tespit edildiği sırada ve diğer hastalardan mevcut üremeleri esnasında alınan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında sodyum, magnezyum, CRP, lökosit, prokalsitonin düzeylerinde kandidemi gelişen hastalarda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmişken ( $p=0,001,0,027,0,001,0,034,0,001$ ), albümin düzeyi kandidemi gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (0,04). Non-C.albicans üremesi olan hastaların yoğun bakım yatış süreleri C.albicans üreyen hastalara nazaran daha yüksek olarak gözlemlendi ( $p=0,032$ ). Tüm nedenlere bağlı kandidemi sonrası 30 günlük mortalite oranı %57,1 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamız verileri doğrultusunda santral venöz katater kullanımı, total parenteral nutrisyon verilmesi ve geçirilmiş cerrahi operasyon kandidemi için risk faktörlerinin başında gelmekteydi. Ayrıca non-C. albicans üremesi olan hastalarda yoğun bakım yatış süresi C.albicans üremesi olanlara nazaran daha uzun olarak gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** *Kandida; Kandidemi; Yoğun Bakım*

### ABSTRACT

**Objective:** Candida bloodstream infection is a serious, life-threatening condition. A better understanding of the epidemiology and risk factors of this disease would facilitate earlier diagnosis and effective treatment planning.

**Material and Methods:** We aimed to identify Candida species in various specimens and the risk factors for candidemia in adult patients in the level 3 intensive care unit (ICU) of our center. Data of adult patients treated in our ICU over a period of one year were evaluated retrospectively.

**Results:** Candida growth was detected in various samples from a total of 72 patients, including blood culture in 30 patients, urine culture in 58 patients, wound culture in 5 patients, and tracheal aspirate culture in 32 patients. Presence of a central venous catheter, total parenteral nutrition, and surgical history were identified as significant risk factors for candidemia ( $p=0.019$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). Comparison of laboratory parameters in patients with candidemia at time of positive blood culture and other patients at time of positive urine, wound, or tracheal aspirate cultures showed significant differences in sodium ( $p=0.001$ ), magnesium ( $p=0.027$ ), C-reactive protein ( $p=0.001$ ), leukocyte ( $p=0.034$ ), and procalcitonin ( $p=0.001$ ) levels, while albumin levels were significantly higher in patients who did not develop candidemia ( $p=0.04$ ). Length of ICU stay was significantly greater in patients with non-C. albicans growth compared to patients with C. albicans growth ( $p=0.032$ ). The 30-day all-cause mortality rate after candidemia was 57.1%.

**Conclusion:** Our results indicate that central venous catheter, total parenteral nutrition, and surgical history are the leading risk factors for candidemia. In addition, non-C. albicans growth was associated with longer ICU stay than C. albicans growth.

**Keywords:** *Candida; Candidemia; Care Unit*

<sup>1</sup>Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği  
Yakutiye/Erzurum

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yakutiye/Erzurum

Buğra KERGET, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-6048-1462)

Ferhan KERGET, Uzm. Dr.  
(0000-0002-5160-4854)

Ömer KARAŞAHİN, Uzm. Dr.  
(0000-0002-4245)

Neslihan ÇELİK, Uzm. Dr.  
(0000-0003-4543-9247)

Sibel İba YILMAZ, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-4123-0828)

### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Buğra KERGET  
Atatürk Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Yakutiye/Erzurum  
**Telefon:** +90 534 361 0354  
**e-mail:** bjkerget1903@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.10.2019

Kabul tarihi/Accepted: 20.04.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.636282

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):55-61

Bozok Med J 2020;10(4):55-61

## Giriş

Günümüzde kronik hastalık ve invaziv işlem sıklığındaki artış ile beraber, yoğun antibakteriyel ve sitotoksik tedavi uygulaması sonucunda kandidemi görülme oranı artmaktadır. Hastane kaynaklı fungal enfeksiyonların büyük bir kısmını kandida türleri oluşturmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunan kandida türlerinden yalnızca 200-300 kadarı insan ve hayvanlarda gelişen mantar enfeksiyonlarından sorumludur. Bu türler içinde en çok *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.kefyr*, *C.lusitaniae* *C.famata* ve *C. guilliermondi* ile enfeksiyon oluşmaktadır. *C.albicans* en sık izole edilen türdür, ancak son yıllarda non-*C. albicans* türler ile oluşan enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Kandida türleri günümüzde daha çok hastane kökenli enfeksiyonlarda etken olmakla birlikte toplumdan edinilmiş enfeksiyonlarda da görülmektedir (1).

Mantarlara bağlı gelişen hastane enfeksiyonları; yüksek mortalite ve morbiditeye neden olması, yatış süresini uzatması ve ciddi ekonomik yükü nedeniyle önemini her zaman korumaktadır (2,3). Kandida türleri cilt, üriner, dolaşım, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi birçok organ ve sistemde invaziv enfeksiyona neden olabilir. Kandidemi tanı ve tedavisi zor bir klinik durumdur. Geç ve etkisiz tedavi mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavi önemlidir (4,5,6). Klinik belirtiler bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilemez. Tanı için optimal duyarlılıkta bir test mevcut değildir. Bu kısıtlamalar tanı konulabilmesi ya da ampirik antifungal tedavinin hangi hastalara verilmesi gerektiği konusunda kandideminin epidemiyolojisini incelenmesini önemli hale getirmiştir (7).

Bu çalışmamızda hastanemiz yoğun bakım ünitesinde kandida enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve kandidemi risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Nisan 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakımında yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz 1000 yatak kapasitesindedir ve 48 üçüncü basamak yoğun bakım yatağına sahiptir. Çalışmaya yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre kalan, enfeksiyona ait semptom ve bulguları olan ve çeşitli örneklerinde kandida türlerinden biri üreyen hastalar alındı. Her hasta için

demografik bilgiler, altta yatan hastalıklar, uygulanan girişimler ve aldıkları tedavileri içeren bir form oluşturuldu. Formda yer alan veriler şunlardı: Yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatırıldığı ve taburcu edildiği tarih, kandidemi öncesi yatış süreleri, santral venöz katater (SVK), üriner katater, total paranteral nutrisyon (TPN) kullanımı, altta yatan hastalıklar, etken olan kandida türü, kandidemi öncesi antifungal kullanımı, üreme olan kültür örneğinde tedavi sonrasında negatifleşen ilk kültüre kadarki süre, kandidemi tespit edildiğinde metabolik sonuçları, kandidemi sırasında C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, kandidemi sonrası ilk 30 gün içerisinde ölen hasta sayısı. En az bir kan kültüründe kandida üremesi kandidemi olarak değerlendirildi. İdrar kültürü, trakeal aspirat kültürü ve yara kültüründe kandida üremeleri kaydedildi. Hastalarda kandidemi tespit edildikten sonra gün aşırı kan kültürü alınarak negatifleşen ilk kültür süresi tespit edildi.

### *Laboratuvar parametrelerinin ölçümü*

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü örnekleri BACTEC 9240 (Becton- Dickinson., USA) otomatize kan kültür sisteminde beş gün süreyle inkübe edildi. Bu süre içinde üreme sinyali veren örnekler kanlı agara pasaja alınarak, 24-48 saat 37 C'de inkübe edildi. Diğer klinik örnekler Sabouraud dekstroz agar (Salubris, Türkiye) besiyerine ekildi. 25°C'de ve 37°C'de üç gün süreyle inkübe edildi ve her gün üreme olup olmadığı incelendi. İnkübasyon sonunda koloni morfolojisi mayaya benzer olan örneklerden gram boyama yapıldı. Maya hücresi görülen örnekler plazmaya pasajlanarak germ tüp yapımını değerlendirmek üzere iki saat 37 C'de inkübe edildi. Bu süre sonunda örnekler mikroskopta incelendi ve germ tüp yapanlar *C. albicans* olarak tiplendirildi. Germ tüp testi negatif olanlar API ID 32 C (BioMerieux, Fransa) ticari kiti ile ileri değerlendirmeye alındı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındı (BEAH-KAEK 2019/06-50).

### *İstatistiksel Analiz*

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Scienses (SPSS; v20.0) istatistik programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart

**Tablo 1.** Kandidemili hastalarda komorbid hastalıkların dağılımı

| Komorbidite              | Candida albicans (n=12) | Non-Candida albicans(n=18) |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| KOAH                     |                         |                            |
| +                        | 5 (16,7)                | 7 (23,3)                   |
| -                        | 7 (23,3)                | 11 (36,7)                  |
| Diabetes mellitus        |                         |                            |
| +                        | 3 (10)                  | 1 (3,3)                    |
| -                        | 9 (30)                  | 17 (56,7)                  |
| Kalp yetmezliği          |                         |                            |
| +                        | 5 (16,7)                | 5 (16,7)                   |
| -                        | 7 (23,3)                | 13 (43,3)                  |
| Hipertansiyon            |                         |                            |
| +                        | 8 (26,7)                | 9 (30)                     |
| -                        | 4 (13,3)                | 9 (30)                     |
| Serebrovasküler hastalık |                         |                            |
| +                        | 1 (3,3)                 | 5 (16,7)                   |
| -                        | 11 (36,7)               | 13 (43,3)                  |
| Malignite                |                         |                            |
| +                        | 1 (3,3)                 | 4 (13,3)                   |
| -                        | 11 (36,7)               | 14 (46,7)                  |

sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet durumlarının uyumu araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, bağımsız gruplarda t testi, verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Kandidemili hastaların verilen antifungal tedaviye yanıtlarının incelenmesinde one-Way ANOVA post-hoc Tamhane kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  şartı sağlandığında sonuçlar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 72 hastanın çeşitli vücut sıvılarında candida üremesi oldu. Bu hastaların 30'unda kan kültüründe, 58'inde idrar kültüründe, 32'sinde trakeal aspirat kültüründe, 5'inde yara kültüründe candida üremesi mevcuttu. Bir yıllık Yoğun Bakım kandidemi insidansı 1000 hastada 14,72, bir yıllık kandidemi insidansı 10000 hasta gününde 15,87 olarak tespit edildi. Yoğun Bakım Ünitelerimizde bir yıllık sürede 93 kan dolaşım enfeksiyonu, 71 ventilatör ilişkili pnömoni, 28 santral venöz katater ilişkili enfeksiyon, 7 üriner katater ilişkili enfeksiyonu

kaydedildi. Demografik verileri incelendiğinde kan kültüründe candida üremesi olan hastaların 21'i erkek (%70), 9'u kadın (%30) idi. Kandidemi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,104$ ). Kandidemi olan hastalar içerisinde erkek hastaların 7'sinde C. albicans 14'ünde non-C.albicans üremesi oldu. Kadın hastaların 5'inde C. albicans 4'ünde non-C.albicans üremesi oldu. Kandidemi gerçekleştiren candida tipleri ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,231$ ). Kandidemili hastalarda gözlenen komorbid hastalıkları Tablo 1'de belirtilmiştir. Kan kültüründe candida üremesi sonrası tüm nedenlere bağlı ilk 30 günde ölüm oranı %57,1 olarak tespit edildi. Kandidemi gerçekleşen hastaların yaş ortalamaları ( $70,26 \pm 15,8$ ), kandidemi olmayan hastaların yaş ortalamaları ( $73,86 \pm 12,1$ ) aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,181$ ). Kandidemi olan hastaların yoğun bakım yatış süresi  $59,37 \pm 47,61$  iken kandidemi olmayan hastaların  $44,1 \pm 35,4$  idi ve yatış süresi ile kandidemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,123$ ) (Tablo 2). Kandidemi olan hastalar içerisinde C.albicans üremesi olan hastaların yoğun bakım yatış süresi ( $37,58 \pm 27,7$ ) ile non-C.albicans üremesi olan hastaların yoğun bakım

yatış süresi (73,89±52,9) arasında non-C.albicans'ta daha uzun olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,032). Kan kültür üremelerinde kandida tipleri; Candida parapsilosis (%43,3), Candida albicans (%40), Candida glabrata (%10), Candida tropicalis (%3,4), Candida cruise (%3,3) olarak tespit edildi. İdrar kültür örneklerinde candida tipleri C.albicans (%55,1), C.parapsilosis (%43,1), C.cruise (%1,8) idi. Trakeal aspirat kültürlerinde candida tipleri C.albicans (%50), C.parapsilosis (%21,8), C.glabrata (%9,4), C.cruise(%12,5), C.tropicalis(%6,3) olarak tespit edildi. Beş hastanın yara kültüründe candida üremesi oldu ve bu hastaların 2'sinde C. albicans, 3'ünde C. parapsilosis üredi. İdrar kültürü ve trakeal aspirat kültüründe candida üremesi ve kandidemi

arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,341, p=0,08). Kandidemi gözlenen 30 hastanın sadece 12'sinde kateter ucunda da üreme gözlemlendi. Hastaların kateter ucundaki üremeler kan kültürüyle uyumlu candida türleri olup 3'ünde C.albicans, 1'inde C.glabrata, 7'sinde C.parapsilosis, 1'inde ise C.tropicalis üremesi oldu. Çalışmaya alınan hastalara son bir ay içerisinde uygulanan tedavi yaklaşımları ve kandidemi arasında ilişkiye bakıldığında santral venöz kateter bulunması, total parenteral nutrisyon verilmesi ve cerrahi operasyon geçirilmesi durumunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda kandidemi geliştiği gözlemlendi (p:0,019, p:0,001, p:0,001). Kandidemi gelişen hastalarda yapılan regresyon analizinde ise sadece total parenteral nutrisyon verilmesi ve cerrahi öyküsü

**Tablo 2.** Kandidemi gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametreleri ve hastanedeki yatış sürelerinin karşılaştırılması

|  | C.albicans (n: 12) | non-C.albicans   | Kandidemi olmayanlar (n:42) | *<br>p | p**   |
|--|--------------------|------------------|-----------------------------|--------|-------|
| Yatış Süresi (Gün)   | 37,6±27,7          | 73,9±52,9        | 44,1±35,6                   | 0,032  | 0,142 |
| Tedavi sonrasında kan kültüründe negatifleşme süresi (gün) | 4,6±2,3            | 5,6±4,2          |                             | 0,431  |       |
| Kandidemi tespit edildiğinde sodyum                        | 150,3±11,2         | 140,3±5,9        | 138,8±3,6                   | 0,012  | 0,001 |
| Kandidemi tespit edildiğinde potasyum                      | 3,9±0,6            | 4,1±0,8          | 3,8±0,5                     | 0,74   | 0,113 |
| Kandidemi tespit edildiğinde magnezyum                     | 2,2±0,4            | 2,1±0,6          | 1,9±0,3                     | 0,79   | 0,027 |
| Kandidemi tespit edildiğinde kalsiyum                      | 8,5±0,8            | 8,3±1,1          | 8,7±0,7                     | 0,56   | 0,092 |
| Kandidemi tespit edildiğinde albumin                       | 2,6±0,4            | 2,4±0,3          | 2,7±0,5                     | 0,11   | 0,04  |
| Kandidemi tespit edildiğinde glukoz                        | 169,6±56,9         | 170,3±96,9       | 142,6±72,9                  | 0,98   | 0,151 |
| Kandidemi tespit edildiğinde CRP                           | 97,8±89,7          | 114,6± 107,7     | 47,7±45,1                   | 0,64   | 0,001 |
| Kandidemi tespit edildiğinde lökosit                       | 11666,7±6281,2     | 15108,0±8617,7   | 10709,8±3872,6              | 0,21   | 0,034 |
| Kandidemi tespit edildiğinde trombosit                     | 144333,3±87325,2   | 147722,2±75242,2 | 179904,7±69428,6            | 0,91   | 0,067 |
| Kandidemi tespit edildiğinde prokalsitonin                 | 6,4±6,6            | 7,5±10,6         | 0,95±0,84                   | 0,73   | 0,001 |

**Açıklama:** p\*: C.albicans ve non-C.albicans grupları arasındaki karşılaştırma p\*\*: Kandidemi olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırma

ile anlamlı ilişki gözlemlendi (p:0,011, p:0,01).

Kandidemi sonrası mikafungin (n=13), anidilafungin (n=10), flukonazol (n=6), caspafungin (n=1) verilen hastaların tedaviye yanıt süreleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu (p:0,3).

Kandidemi gelişen hastaların diğer hastalar ile kandidemi tespit edildiği sırada alınan laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında sodyum, magnezyum, CRP, lökosit, prokalsitonin düzeylerinde kandidemi gelişen hastalarda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmişken (p:0,001,0,027,0,001,0,034,0,001 sırasıyla), albümin düzeyi kandidemi gelişmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (0,04). Yapılan regresyon analizinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2). Kandidemili hastalarda C.albicans gelişenlerin non-C.albicans grubu ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında yalnızca sodyum değeri C.albicans grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p:0,012) (Tablo 2). Profilaktik antifungal kullanımı ile kandidemi arasında ilişkinin değerlendirilmesinde kandidemi gözlenen hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek oranda profilaktik antifungal kullanıldığı gözlemlendi (p:0,012). Profilaktik antifungal tedavi uygulanması ile C.albicans ve non-C.albicans üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p:0,471)

## TARTIŞMA

Çalışmamızda total parenteral beslenme, santral venöz katater uygulanması ve cerrahi girişimlerinin kandidemi için bir risk faktörü olduğunu gözlemledik. Profilaktik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak non-C.albicans sayısında gözlenen artışın yoğun bakımlarda uzamış tedavilere neden olduğu tespit edildi.

Son yıllarda gelişen tıbbi uygulamalar vasıtasıyla birçok hastalığın tedavisinde başarı sağlanmıştır. Bu durum hastanede kalış süresinin uzamasına, invaziv işlem sıklığının artmasına ve konak savunma mekanizmasını baskılayan tedavilerin daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Tüm bu nedenlere bağlı olarak hastalar enfeksiyon etkenlerine daha duyarlı hale gelmektedir ve fungal etkenlere bağlı enfeksiyon sıklığı da artmaktadır (8,9). Fungal enfeksiyonlar içerisinde kandidemi tanı ve tedavi güçlüğü, yüksek mortalite oranı ve ciddi

ekonomik yükü nedeni ile önemlidir (10).

Nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının sıklığı özellikle son yirmi yıl içinde artış göstermiştir. Hastanelere göre farklı sonuçlar alınmakla birlikte, kandida türlerinin hastane kaynaklı kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının (KDSİ) %3-15'inden sorumlu olduğu ve etken olarak dördüncü sıklıkta izole edildiği bildirilmektedir (11,12). National nosocomial infections surveillance system (NNIS) verilerine göre candidaya bağlı hastane kökenli kan KDSİ oranı 1980'de %5,4 iken, 1990'da %9,9 olarak saptanmıştır (13). Yapılan bazı çalışmalarda Yoğun Bakım Ünitesi kandidemi insidansı 1000 hastada 6,9-34,3, 10000 hasta gününde 3-15 olarak tespit edilmiş (14,15,16,17). Benzer şekilde hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin çalışma tarihlerimizi kapsayan (2018-2019) verilerine göre kandidemi insidansı 1000 hastada 14,72, bir yıllık kandidemi insidansı 10000 hasta gününde 15,87 olarak bulundu. Kandida türlerine bağlı KDSİ'lerinin çoğu C.albicans, C.parapsilosis, C.glabrata, C.tropicalis ve C.krusei tarafından oluşturulmaktadır (18). Türkiye'den yapılan bir çalışmada en sık C.albicans, ikinci sırada C.parapsilosis ve C.tropicalis'in izole edildiği bildirilmiştir (19). Çalışmamızda mevcut verilerin aksine C.parapsilosis sıklığı C.albicans'tan daha yüksek olarak gözlemlendi ve C. Parapsilosis ve diğer non-C.albicans türlerindeki artışa hastalara verilen ampirik flukonazol tedavisinin neden olduğu düşünüldü. Hipergliseminin C.parapsilosis'e bağlı kandidemi için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (20). Çalışmamız verileri doğrultusunda ise kandidemi gelişen hastalarda gelişmeyen hasta grubuna göre sodyum, magnezyum, CRP, lökosit, ve prokalsitonin düzeyleri kandidemi grubunda daha yüksek olarak gözlenmişken C.albicans ve non-C.albicans grupları arasında sadece sodyum değeri C.albicans grubunda yüksek olarak gözlemlendi. Çalışmamızda glukoz değeri ile C.parapsilosis gelişimi arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Kandidemi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatış, diyabet, böbrek yetmezliği, yüksek APACHE skoru, antibiyotik kullanımı, SVK, TPN, cerrahi işlemler, nötropeni, malignite, kemik iliği transplantasyonu, kandida kolonizasyonu bu risk faktörlerinden bazılarıdır (21,22). Kandidemi etkeni olan non-C.albicans türlerde saptanan artışın nedeni olarak azol grubu antifungal ilaçların (flukonazol) profilaktik ve ampirik kullanımı, hematolojik malignite,

nötropeni, solid tümör, kemik iliği transplantasyonu ve gastrointestinal sistemin kandidemi öncesi kolonizasyonu gösterilmektedir. Non-C.albicans türlerle oluşan kandidemiler bağışıklık sistemi normal olan veya baskılanmış olan hastalarda daha virulan ve dirençli olmaları nedeni ile mortalitede belirgin artışa, yüksek maliyet ve uzun süreli yatışa neden olmaktadır (23). Çalışmamızda profilaktik antifungal kullanımı, cerrahi öykü, santral venöz katater kullanımı ve total paraneal nutrisyon kullanımı ile kandidemi arasında pozitif korelasyon gözlenmesi önceki veriler ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ancak C.albicans ve non-C.albicans gelişiminde bu faktörlerin etkili olmadığı gözlemlendi. Çalışmamıza paralel olarak birçok çalışmada cinsiyet farklılığının kandidemi gelişmesi ve etkin olan candida türü açısından fark yaratmadığı belirtilmektedir (24). YBÜ'de uzun süreli yatış kandidemi gelişimi için birçok risk faktörüne maruz kalmaya neden olmaktadır. Bu sürenin bir haftadan uzun olduğu durumlarda kandidemi gelişim riskinin arttığı belirlenmiştir (25). Çalışmamızda kandidemi öncesi yoğun bakım ünitesinde yatış süresi non-C.albicans kandidemi olgularında C.albicans olgularına göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu bulgu yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatışın, uygulanan girişimler ve antimikrobiyal tedavilerin de katkısıyla, non-C.albicans kandida türlerine bağlı kandidemi gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır. Total parenteral nutrisyon (TPN) içeriğindeki glukoz oranı nedeniyle, başta C.parapsilosis olmak üzere candida türlerinin üremesini kolaylaştırmaktadır. TPN ve santral venöz kateter (SVK) kullanımı ile kateter üzerinde biyofilm oluşmakta ve bu durum sürekli kandidemiye neden olabilmektedir (13). Çalışmamızda TPN ve SVK kullanımı ile kandidemi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması bunu doğrular niteliktedir.

Yoğun bakım hastalarına uygulanan entübasyon ve uzun süreli üriner kateter gibi enstürmanlar geniş spektrumlu antibiyoterapi alan hastalarda candida enfeksiyonları için bulunmaz bir fırsat niteliği taşımaktadır (27). Çalışmamız verileri doğrultusunda entübe olarak takip edilen bu hastaların %31'inde kandidemi ve üriner kateter uygulanan kandidüri tespit edilen hastaların %39'unda kandidemi gözlenmesi bu durumunun en çarpıcı özeti olmuştur.

Kandidemide erken ve etkin tedavi verilmemesi mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Yapılan çalışmalarda antifungal tedaviye karşın hastaların % 33.2-44'ünün ilk otuz gün içinde öldüğü, bu hastaların da % 22-54'ünün ilk yedi gün içinde öldükleri gösterilmiştir . Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı kandidemi sonrası ilk 30 günde ölüm oranı %57,1 olarak belirlendi.

Çalışmamızda verilen antifungal tedaviler arasında eşit dağılımın olmaması nedeniyle non-C.albicans türlerinde etkin ve güvenilir tedavinin bulunması için antifungal tedavilerin homojen olarak dağıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Çalışmamız bir yıllık kısa bir süreyi kapsamış olup 30 kandidemi enfeksiyonunun gözlenmesi ve bunların çoğunluğunu non-C.albicans türlerinin oluşturması yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavinin, total parenteral nutrisyonel tedavi ve profilaktik verilen antifungal tedavilerin nelere mal olacağına en somut ve çarpıcı örneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Edwards Jr JE. Candida Species In: Mendel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier: Churchill Livingstone, 2010.
2. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Robert F, Richard P. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med. 1988;148(12):2642-5.
3. Wang H, Xu Y-C, Hsueh P-R. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive Candida species in the Asia-Pacific region. Future Microbiol. 2016;11:1461-77.
4. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. J Infect. 2009;59(5):360-5.
5. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1232-9.
6. Armstrong-James D. Invasive Candida species infection: the importance of adequate empirical antifungal therapy. J Antimicrob Chemother. 2007;60(3):459-60.
7. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. Med Mycol.

2015;54(1):1-22.

8. Young E. Brucella species In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6Th ed Philadelphia Churchill Livingstone. 2005:2669-74.
9. Agvald-Öhman C, Klingspor L, Hjelmqvist H. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):145-53
10. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Berg VJ, Hu J, Messer S. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172-7.
11. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
12. 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.
13. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(4):499-511.
14. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. 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):665-70.
15. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Philippe E, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):311-20.
16. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(10):978-80.
17. Howell SA, Hazen KC. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance. *Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition: American Society of Microbiology; 2011.p. 1793-821.*
18. Hilmioğlu S, İnci R, Hoşgör M. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde beş yıllık dönemde fungemi epizotları: Non-albicans Candida türlerinde artış. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kitabı Sayfa.
19. Weems Jr JJ. Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 1992;14(3):756-66.
20. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):485-506.
21. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):177-86.
22. Krcmery V, Barnes A. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50(4):243-60.
23. Chen T, Chen Y, Tsai J, Png CF, Lu LP, Chang K, et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of Candida blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38(3):200-10
24. Olaechea P, Palomar M, León-Gil Ct, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:323-30.
25. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(7):1993-8.
26. Sobel J, Vazquez JA. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol.* 1999;17:410-4.
27. Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001–2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(11):1072-6.