

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE SAPTANAN *CANDIDA* ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE MORTALİTEYE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİ

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF *CANDIDA* INFECTIONS DETECTED IN INTENSIVE CARE UNITS AND RISK FACTORS AFFECTING MORTALITY

Ali ACAR¹, Oral ÖNCÜL¹, Yaşar KÜÇÜKARDALI², Mustafa ÖZYURT³,
Tuncer HAZNEDAROĞLU³, Şaban ÇAVUŞLU¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul. (draliacar@yahoo.com)

² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul.

³ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde saptanan nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özelliklerinin ve mortaliteye etki eden risk faktörlerinin araştırılmasıdır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi YBÜ'de 1 Ocak-31 Aralık 2006 tarihleri arasında yatan 940 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 48'inin çeşitli klinik örneklerinden (kan, idrar, solunum yolu, yara) *Candida* türleri izole edilmiştir. Hastaların %50'si kadın, %50'si erkek olup, yaş ortalamaları 63.66 ± 22.72 (yaş aralığı: 8-92) yıldır. Olguların hastanede yatış süresi ortalama 36.25 ± 44.51 (aralık: 1-90) gün olarak izlenmiştir. Klinik örneklerinden *Candida* spp. izole edilen 48 hastanın 29'unda 35 *Candida* enfeksiyon atağı saptanmıştır. Etkenlerin 18'i *C. albicans*, 17'si *albicans*-dışı *Candida* türleri olarak tanımlanmıştır. *Candida* spp. kaynaklı nozokomiyal enfeksiyon hızı 3.22/1000 yatış günü olarak bulunmuştur. Kan dolaşımı enfeksiyonu (%42.9) ve üriner sistem enfeksiyonları (%37.1) en sık saptanan *Candida* enfeksiyonlarıdır. Tanı konulduğu sırada olguların %89.6'sının hastanede yatış süresinin 10 günden daha uzun olduğu saptanmıştır. Yine tanı esnasında hastaların %69'u üç veya daha fazla sayıda geniş spektrumlu antibiyotik kullanmaktadır. En sık eşlik eden kronik hastalıkların diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu görülmüştür. Mortalite oranı %55.2 olarak saptanmış; mortaliteyi artıran risk faktörleri arasında, DM ($p=0.016$), mekanik ventilatör gereksinimi ($p=0.010$) ve *albicans*-dışı *Candida* türleri ile enfeksiyon ($p=0.002$) bulunmaktadır. Sonuç olarak *Candida* enfeksiyonları YBÜ hastalarında önemli mortalite nedenlerindendir. *Candida* enfeksiyonu açısından risk altındaki hastaların saptanması ve uygun antifungal tedaviye başlanması mortaliteyi azaltabilir. *Candida* enfeksiyonları açısından risk faktörlerinin iyi tanımlanması ve bu risk faktörlerini taşıyan olgulara preemptif antifungal tedavi başlanması *Candida* enfeksiyonlarına bağlı ölümlerde azalma sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: *Candida* türleri, kandidemi, yoğun bakım üniteleri, risk faktörü.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the epidemiological features of nosocomial *Candida* infections in intensive care units and to detect the risk factors which increase the mortality rate. A total of 940 patients hospitalized in ICUs of Gulhane Military Medical Academy Haydarpasa Training Hospital, Istanbul, between January 01 and December 31, 2006 were prospectively enrolled into this study. *Candida* spp. were isolated from various clinical specimens (blood, urine, respiratory tract, wound) in 48 patients. Of these patients, 50% were male and 50% were female, and the mean age was 63.66 ± 22.72 (age range: 8-92) years. The mean duration of hospital stay was 36.25 ± 44.51 (min: 1, max: 90) days. Thirty five *Candida* infection attacks were observed in 29 of 48 patients. *C. albicans* was isolated in 18 infections and non-*albicans Candida* spp. in 17 infections. Nosocomial infection rate due to *Candida* spp. was 3.22 per 1000 patient-days. The most common *Candida* infections were bloodstream (42.9%) and urinary tract infections (37.1%). At the time of diagnosis, 89.6% of patients were being hospitalized for more than ten days and 69% of the patients were using three or more wide spectrum antibiotics. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases were the most frequently detected co-morbid diseases. The overall mortality rate was 55.2%. Predictors of adverse outcome were diabetes mellitus ($p=0.016$), need for mechanical ventilation ($p=0.010$) and infection with non-*albicans Candida* spp. ($p=0.002$). In conclusion, *Candida* infections in the intensive care patients are associated with high mortality. Mortality due to *Candida* infections could be reduced by defining the risk factors and starting preemptive antifungal treatment to patients who are under risk.

Key words: *Candida* species, candidemia, intensive care units, risk factor.

GİRİŞ

Candida türleri doğada yaygın olarak bulunan ve hastane kaynaklı önemli enfeksiyonlara yol açan etkenlerdir. Hastane enfeksiyonlarında etken olan *Candida* türlerinin oranı son 20 yılda belirgin bir artış göstermiştir¹⁻⁴. Kandidemiler, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) içinde dördüncü, yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde gelişen enfeksiyonlar içinde ise üçüncü sırada yer alır². Bu enfeksiyonlar, geniş spektrumlu antifungal ilaçların uygulanmasına ve hasta bakım kalitesindeki artışa rağmen hastanede yatış süresinde uzamaya, maliyet artışına ve yüksek oranda mortaliteye yol açmaktadır³.

Candida enfeksiyonlarında tanının hızlı ve doğru olarak konulmasıyla mortalite oranlarında azalma sağlanacağı düşünülse de, günümüzde kullanılan tanı testleri bu konuda yetersiz kalmaktadır. Otopsi ile kanıtlanmış kandidiyazis olgularının ancak %50'sinin kan kültüründe etken saptanabilmekte; antijen, antikor ve DNA tespitine yönelik tanı testleri ise henüz standardizasyon sağlanamaması nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır^{2,3}. Bu temel kısıtlamalardan dolayı, invazif kandidiyazis olgularının tanı ve tedavisinde klinik parametrelerin kullanılması ve bu enfeksiyona yol açan risk faktörlerinin iyi bilinmesi önemlidir. Bu amaçla, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpasa Eğitim Hastanesi (GATA-HEH) YBÜ'nde takip edilen hastalarda *Candida* enfeksiyonu gelişen olguların epidemiyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, mortalite gelişen olgularla iyileşen olgular karşılaştırılarak mortaliteye etki eden faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olguların Seçilmesi

GATA-HEH’de Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından YBÜ ve yanık merkezini içeren (toplam 47 yatak) aktif, prospektif ve hasta temelli süveyans ile 1 Ocak-31 Aralık 2006 tarihleri arasında toplanan verilerin içinden, klinik örneklerinden *Candida* izole edilen olgular seçilerek çalışmaya dahil edildi.

Verilerin Toplanması

Candida izole edilen olguların aktif, prospektif süveyans kayıtları incelenerek, yaş, cinsiyet, yattığı servis, yatış nedeni, eşlik eden hastalıklar, cerrahi operasyon, yatış süresi, *Candida* üremesinin saptandığı esnadaki hastanede yatış süresi, eşlik eden *Candida* dışı nozokomiyal enfeksiyon varlığı, etkenin izole edildiği anatomik bölge, kolonizasyon/enfeksiyon tanısı, invazif aygıt kullanımı (damar içi kateter, ventilatör, idrar sondası), total parenteral beslenme, tedavide antifungal ilaç seçimi ve klinik sonuç verileri toplandı.

Kandidemi Tanısı

Ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), lökositoz, lökopeni, taşikardi, takipne, hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) veya oligüri (< 20 mL/saat) bulgularından biri olan olguların kan kültüründe *Candida* izole edilmesi kandidemi olarak kabul edildi.

Kandidüri Tanısı

Ateş, sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet semptom ve bulgularından biri olan hastada idrar kültüründe $\geq 10^4$ cfu/mL konsantrasyonda *Candida* üremesi veya üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) bulgularından (ateş, sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik hassasiyet) biri olan hastada $\geq 10^3$ cfu/mL konsantrasyonda *Candida* üremesi ve beraberinde “dipstick” testinde lökosit esteraz ve/veya nitrat pozitifliği olması veya klinik belirtilerin olmadığı (koma, sedatize) hastalarda tek başına $\geq 10^3$ cfu/mL konsantrasyonda *Candida* türünün üremesi ve beraberinde “dipstick” testinde lökosit esteraz ve/veya nitrat pozitifliği semptomatik kandidüri olarak değerlendirildi. 10^3 cfu/mL’nin altındaki üremeler kolonizasyon veya kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Pnömoni Tanısı

Fizik incelemede matite, ral gibi akciğer enfeksiyonunu düşündüren bulguları olan veya akciğer grafisinde infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon görüntüsü olan veya solunum sıkıntısı, pürülan balgam yakınmaları olan olguların trakeal aspiratında ya da birden fazla balgam örneğinde *Candida* türlerinin izolasyonu durumunda *Candida* pnömonisi tanısı konuldu. Tek bir balgam örneğinde *Candida* üreyen ancak tekrarlayan kültürlerde üreme görülmeyen veya birden fazla balgam örneğinde üreme olmasına rağmen antibiyotik tedavisine yanıt alınan durumlar kolonizasyon olarak değerlendirildi.

İntraabdominal/Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE) Tanısı

Batın operasyonu sonrasında gelişen organ/boşluk enfeksiyonlarında antibiyotiklere yanıtızlık, başka anatomik bölgelerde çoklu kolonizasyon olması ve enfekte bölgeden

aspirasyon veya cerrahi girişim sırasında alınan kültür örneklerinde *Candida* üremesi batin içi enfeksiyon olarak kabul edildi. Sadece batin içi drenlerinden alınan örneklerde üreme olması, enfekte bölgeden alınan örnekte üreme olmaması durumu kolonizasyon olarak değerlendirildi.

Candida Tanımlanması

Kan örnekleri otomatize kültür sistemlerinde (BACTEC, Becton Dickinson, USA) takip edildi. Pozitif kültür şişelerinden koyun kanlı agar (KKA) ve Sabouraud dekstroz agar (SDA)'a pasajlar yapıldı. Balgam ve idrar örnekleri rutin kültür teknikleri ile değerlendirildi. *Candida* spp. üremesinin saptanması durumunda SDA'ya pasajlar gerçekleştirildi.

Rutin fenotipik tanımlamalar, SDA'daki saf kolonilerde mikroskopik olarak germ tüp oluşumu ve koloni morfolojisi temel alınarak yapıldı. Bu şekilde izolatlar *Candida albicans* ve *albicans*-dışı olarak ayrıldı. Ancak *albicans*-dışı olarak tespit edilenler tür düzeyinde tanımlanmadı. Bu izolatların tür düzeyinde ayırımı ve antibiyotik duyarlılıkları gerekli biyokimyasal ve mikrobiyolojik kitlerinin temin edilmesinden sonra, önceki yıllara ait olan izolatlarla birlikte daha sonra belirlenmek üzere -70°C'de saklandı.

Tedavi

Kandan *Candida* izole edilen tüm olgulara antifungal tedavi başlandı. Semptomatik kandidüri olguları antifungal ilaçlarla tedavi edilirken, asemptomatik kandidürisi olan olgular ile 10^3 cfu/ml'nin altında üreme saptanan hastalara tedavi verilmedi. *Candida* pnömonisi ve intraabdominal *Candida* enfeksiyonu olan olguların tamamına antifungal tedavi verildi. Solunum ve batin içi kültür örneklerinde, yukarıda belirtilen durumlarda kolonizasyon olarak değerlendirilen olgulara tedavi verilmedi. Tedavide antifungal seçiminde flukonazol veya konvansiyonel amfoterisin B tercih edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma, tanımlayıcı bir araştırma olarak planlandı. Veriler SPSS 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, Ill) Windows paket programı kullanılarak değerlendirildi. Önce değerlendirmeye alınan parametrelerin ortalamaları, standart sapmaları ve dağılımları belirlendi. Kesikli değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. p değeri ≤ 0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olgular

Çalışma süresince çeşitli klinik örneklerden *Candida* spp. izole edilen 24 (50%)'ü erkek ve 24 (50%)'ü kadın olmak üzere toplam 48 hastanın yaş ortalaması 63.66 ± 22.72 (yaş aralığı: 8-92) yıl olarak saptanmıştır. Bu olguların ortalama hastanede yatış süresi 36.25 ± 44.51 (aralık: 1-90) gündür. Hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri ve Eşlik Eden Risk Faktörleri

		Enfeksiyon		Kolonizasyon		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	15	51.7	9	47.4	24	50.0
	Kadın	14	48.3	10	52.6	24	50.0
Yaş	< 65	17	58.6	12	63.2	29	60.4
	> 65	12	41.4	7	36.8	19	39.6
Yattığı ünite	Cerrahi birimler	18	62.1	5	26.3	23	47.9
	Dahili birimler	11	37.9	14	73.7	25	52.1
Yatış nedeni	Enfeksiyon	10	34.4	9	47.3	19	39.6
	Malignite	6	20.7	1	5.3	7	14.6
	Beyin damar hastalıkları	5	17.2	0		5	10.4
	Kardiyovasküler hastalıklar	3	10.3	1	5.3	4	8.3
	Yanık	3	10.3	1	5.3	4	8.3
	Enfeksiyon dışı akciğer hastalıkları	2	6.9	3	15.8	5	10.4
	Renal hastalıklar	0		4	21.1	4	8.3
Kororbid hastalıklar	Var	21	72.4	14	73.7	35	72.9
	Yok	8	27.6	5	26.3	13	27.1
Operasyon	Var	16	55.2	4	21.1	20	41.7
	Yok	13	44.8	15	78.9	28	58.3
<i>Candida</i> dışında eşlik eden nozokomiyal enfeksiyon	Var	24	82.8	13	68.4		
	Yok	5	17.2	6	31.6		
Alet kullanımı	Santral venöz kateter	23/29	79.3	12/19	63.2	35/48	72.9
	Üriner kateter	28/29	96.6	19/19	100	47/48	97.9
	Ventilatör	14/29	48.3	5/19	26.3	19/48	39.6
	Total parenteral nütrisyon	17/29	58.6	8/19	42.1	25/48	52.1
Antibiyotik kullanım öyküsü	Bir antibiyotik	4	13.8	3	15.8	7	14.6
	İki antibiyotik	5	17.2	6	31.6	11	22.9
	Üç ve daha fazla	20	69.0	10	52.6	30	62.5
Yatış süresi (gün)	< 10	3	10.3	7	36.8	10	20.8
	> 10	26	89.6	12	63.2	38	79.2
İzole edildiği klinik örnek (n= 53)	Kan	10	34.5	0		10	20.8
	İdrar	7	24.1	14	73.7	21	43.8
	Kan ve idrar	5	17.2	5	26.3	10	10.4
	Solunum	4	13.8	4	21.1	8	16.7
	Solunum ve idrar	1	3.4	0		1	2.1
	Yara	2	6.9	1	5.3	3	6.3

Candida Enfeksiyon Hızı

GATA-HEH’de Ocak-Aralık 2006 tarihleri arasında YBÜ’ler ve yanık merkezinde 940 hasta 10.844 yatış günü süresince izlenmiş ve nozokomiyal enfeksiyon (NE) insidansı 16.5/1000 hasta günü olarak bulunmuştur⁵. Çalışmamızda 940 hastanın 48’inde çeşitli klinik örneklerden *Candida* spp. izole edilmiştir. Bu olguların 29’unda *Candida* türlerinin neden olduğu 35 enfeksiyon atağı gelişmiştir. *Candida* spp. kaynaklı NE hızı 3.22/1000 yatış günü olarak hesaplanmıştır. Bu oran tüm NE’lerin %19.5’ini oluşturmaktadır. Kandidemi en sık saptanan invazif *Candida* enfeksiyonu olup, bunu ÜSE takip etmektedir. Otuz beş invazif *Candida* enfeksiyon atağının sistemlere göre dağılımı Tablo II’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre kandidemi insidansı 1000 yatış gününe göre 1.38’dir. Diğer bir deyişle hastanemizde 01 Ocak-31 Aralık 2006 döneminde görülen KDE’ler içinde kandidemiler ikinci sırada olup⁵, NE’lerin %8.36’sını oluşturmaktadır.

Risk Faktörleri

Candida izole edilen olguların YBÜ’ye yatış nedenleri arasında enfeksiyon (*Candida* dışı) ve malignite ilk sırada saptanmıştır (Tablo I). Birincil hastalıkları dışında hastaların yaklaşık %75’inde, bir veya daha çok sayıda eşlik eden kronik hastalık bulunmaktadır. İnvasif *Candida* enfeksiyonu tanısı alan olgularda eşlik eden kronik hastalıklar Tablo III’te görülmektedir. Enfeksiyon ve kolonizasyon olgularının tamamı dikkate alındığında, kardiyovasküler hastalıkların ilk sırada yer aldığı belirlenmiştir (Tablo III).

Tablo II. *Candida* Enfeksiyonlarının Sistemlere Göre Dağılımı

Enfeksiyon türü	Sayı	%
Kandidemi	15	42.9
Üriner sistem enfeksiyonu	13	37.1
Prnömoni	5	14.3
Batın içi enfeksiyon	2	5.7
Toplam	35	100

Tablo III. *Candida* İzolasyonu Yapılan Olgularda Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Dağılımı

Eşlik eden kronik hastalıklar	Enfekte (n= 29)	Kolonize (n= 19)	Toplam (n= 48)
Diabetes mellitus	7	3	10
Kardiyovasküler hastalıklar	7	8	15
Beyin damar hastalıkları	7	1	8
Renal hastalıklar	3	4	7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3	6	9
Diğer (malignite, siroz, metabolik hastalığı)	3	4	7

Tablo IV. *İnvazif Candida Enfeksiyonu Olgularında Eşlik Eden Nozokomiyal Enfeksiyonlar*

Nozokomiyal enfeksiyon türü	Sayı	%
Kan dolaşımı enfeksiyonları	20	47.6
Üriner sistem enfeksiyonları	10	23.8
Pnömoni	5	11.9
Cerrahi alan enfeksiyonları	4	9.5
Yanık	3	7.2
Toplam	42	100

Cerrahi müdahale ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde; invazif *Candida* enfeksiyonu olan 29 olgunun 16 (%55.2)'sında, *Candida* enfeksiyonu tanısı almadan önce bir veya daha fazla sayıda cerrahi müdahale geçirildiği belirlenmiştir. İntraabdominal operasyon geçiren olgular ilk sırada yer alırken (n= 9; %31), bunu yanık (n= 3; %10.3), kardiyovasküler (n= 2; %6.9), santral sinir sistemi (n= 1; %3.4) ve ortopedik (n= 1; %3.4) cerrahi operasyon geçiren hastalar takip etmiştir.

Alet kullanım sıklığına bakıldığında, olguların %96.6'sında üriner kateter (ÜK), %79.3'ünde santral venöz kateter (SVK) kullanılmış, %48.3'üne mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Enfekte olguların %58.6'sında nutrisyon desteği periferik veya santral venöz yoldan total parenteral nutrisyon ile sağlanmıştır (Tablo I).

İnvazif *Candida* enfeksiyonu tanısı alan 29 olgunun 24 (%82.8)'ünde *Candida* izole edilmeden önce veya eş zamanlı olarak, *Candida* dışındaki çeşitli patojen mikroorganizmaların neden olduğu, bir veya daha fazla organ veya sistemi ilgilendiren 42 NE atağının geliştiği saptanmış, en sık rastlanan enfeksiyon KDE olmuştur (Tablo IV).

Klinik örneklerden *Candida* spp. izole edilmeden önce hastaların tamamında tedavi veya profilaktik amaçlı parenteral antibiyotik kullanıldığı saptanmıştır. Olguların %15.8'inin en az bir, %17.2'sinin en az iki ve %69'unun üç veya daha fazla sayıda farklı gruptan antibiyotik kullandığı belirlenmiştir. Yatış süresi açısından bakıldığında, klinik örneklerden *Candida* izole edildiği esnada olguların yaklaşık %80'inin hastanede yatış süresinin 10 günden daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tedavi ve Mortalite

Nozokomiyal 35 *Candida* enfeksiyon atağının 18 (%51.4)'inde *C. albicans*, 17 (%48.6)'sında *albicans*-dışı *Candida* türleri izole edilmiştir. Tedavide 24 (%85.7) hastaya flukonazol, 4 (%14.3) hastaya amfoterisin B uygulanmıştır. Kandidemi saptanan bir hasta ise, laboratuvar sonuçları belirlenmeden önce hasta kaybedildiği için tedavi başlanamamıştır. Tedavi uygulanan 28 hastanın 15'i ile tedavi verilmeyen bir hasta kaybedilmiş, 13 hastada ise kür sağlanmıştır. Kaba mortalite oranı %55.2 olarak saptanmıştır. Mortalite gelişen olguların %68.8'inde *Candida* dışındaki etkenlerin sorumlu olduğu KDE mevcuttur. Bu nedenle *Candida* enfeksiyonuna atfedilen mortalite oranı hesaplanamamıştır. *Candida* izole edilen olgularda saptanan mortaliteye etki eden faktörler Tablo V'te yer almıştır.

Tablo V. *Candida* İzole Edilen Olgularda Mortaliteye Etki Eden Faktörler

Değişkenler	Sayı	Mortalite	Kür	p
İnvazif <i>Candida</i> enfeksiyonu				
Var	29	16	13	0.853
Yok (kolonizasyon)	19	11	8	
Cinsiyet				
Erkek	24	14	10	0.771
Kadın	24	13	11	
Yaş				
< 65	29	19	10	0.110
> 65	19	8	11	
Primer tanı				
Enfeksiyon/sepsis	21	13	8	0.486
Malignite	7	4	3	
Eşlik eden NE				
Var	37	21	16	0.897
Yok	11	6	5	
Komorbid hastalık				
DM	10	9	1	0.016
KVH	15	10	5	
KOAH	9	7	2	
Alet kullanımı				
TPN	25	16	9	0.259
SVK	35	22	13	
Ventilatör	19	15	4	
İzole edilen tür				
<i>Albicans</i> -dışı	28	21	7	0.002
<i>C. albicans</i>	20	6	14	
Tedavi seçeneği				
Flukonazol	24	12	12	0.383
Amfoterisin B	4	3	1	

NE: Nozokomiyal enfeksiyon, DM: Diabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalıklar, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, TPN: Total parenteral nütrasyon, SVK: Santral venöz kateter.

TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle YBÜ'lerde takip edilen hastalarda *Candida* enfeksiyonlarındaki artışa dikkat çeken çok sayıda ulusal ve uluslararası araştırma yapılmıştır^{1-4,6}. Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, invazif kandidiyazisin nozokomiyal enfeksiyonlar (NE)'in %17'sini oluşturduğu bildirilmiştir⁶. Çalışmamızda da *Candida* enfeksiyonları NE'ler içinde benzer şekilde %19.5 oranında bulunmuştur. Farklı olarak sonuçlarımızda, *Candida* enfeksiyonları içinde kandidemiler ilk sırada yer alırken, diğer araştırmacılar ÜSE'leri en sık görülen *Candida* enfeksiyonları olarak bildirmişlerdir^{7,8}. Bu fark, bazı enfeksiyon olgularının hatalı şekilde kolonizasyon olarak değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Kandidüri varlığında enfeksiyon-kolonizasyon-kontaminasyon ayırımının doğru şekilde yapılabilmesi için standart tanı kriterlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kandidemi insidansı 1.38/1000 hasta yatış günü bulunmuştur. Bu oran hastanemizdeki tüm NE'lerin %8.4'üne karşılık gelmektedir. Avrupa⁶ ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde⁹ de benzer şekilde YBÜ'lerdeki kandidemilerin KDE'lerin %5-10'unu oluşturduğu bildirilmiştir. Sonuçlarımız, ülkemizdeki YBÜ'lerde kandidemi insidans hızlarını bildiren çalışmalarla karşılaştırıldığında; Yapar ve arkadaşlarının⁴ bildirdikleri 0.56/1000 oranı ile Bakır ve arkadaşlarının¹⁰ bildirdikleri 1.1/1000 insidans hızlarının bizim sonuçlarımıza göre düşük olduğu izlenmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise, İspanya'da¹¹ 0.81/1000, Fransa'da⁷ 0.69/1000 hasta yatış günü olarak bildirilen kandidemi insidans hızlarına göre kandidemi insidansımız oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, geniş spektrumlu antibiyotik ve invazif alet kullanım sıklığının hastanemizde daha yüksek olması, cerrahi girişim sayımızın fazlalığı veya YBÜ'de bakım hastalarının takip edilmesi olabilir.

Candida enfeksiyonlarında, santral venöz kateter (SVK) varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastanede uzun süreli yatış ve total parenteral nütrisyon (TPN) genel olarak en sık bildirilen risk faktörleridir¹. Ayrıca, lipid içerikli TPN ve özellikle anaerobik etkinliği olan antibiyotikler ile vankomisin kullanımının kandidemiye artıran önemli risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür¹². Çalışmamızda enfeksiyon tanısı konulan olguların %69'unun üç veya daha fazla sayıda geniş spektrumlu antibiyotik kullandığı, %89.6'sının tanı konulduğunda 10 günden daha uzun süredir YBÜ'de yattığı tespit edilmiştir. Üç ve daha fazla antibiyotik kullanan olguların bir antibiyotik kullananlara göre sayıca beş kat, iki antibiyotik kullananlara göre dört kat fazla olduğu görülmüştür. Buna göre üç ve daha fazla sayıda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun yatış süresi olgularımız için *Candida* enfeksiyonları açısından potansiyel risk faktörleridir.

Hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde, enfeksiyon/sepsis ve malignite en sık görülenler olup, eşlik eden hastalıklar açısından ise diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ilk iki sırada yer almıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da, DM ve malignite en sık görülen altta yatan hastalıklar olarak bildirilmiştir^{4,8}. Kandidemi gelişen olgularımızın yaklaşık yarısı (%55.2) cerrahi girişim yapılan hastalardır. Cerrahi girişim yapılan olgularda (16/29) ise en sık saptanan operasyon türü intraabdominal (9/16) girişimlerdir. İntraabdominal operasyonların özellikle hematojen kandidiyazis riskini artıran önemli risk faktörlerinden biri olduğu söylenebilir.

YBÜ'lerde kandidüri insidansı %19-44 arasında değişmektedir¹. Çalışmamızda olguların %56.3'ünde kandidüri saptanmış olup, 14 (%29.1) olgu kolonizasyon olarak değerlendirilmiş, bu hastalara sadece sonda değişimi yapılmış, 13 olguya ise tedavi verilmiştir. Enfeksiyon olarak kabul edilen 13 olgunun 5 (%38.4)'inde aynı zamanda kandidan da *Candida* spp. izole edilmiştir. Kandidemilerin yaklaşık %10'u üriner sistem kaynaklıdır⁴. YBÜ'lerde takip edilen kritik ve persistan kandidüri hastaların %40'ında kandidan da *Candida* saptandığını bildiren çalışmalar vardır¹³. Nötropenik hastalar, risk faktörleri taşıyan yoğun bakım hastaları, transplant alıcıları ve üriner sisteme girişim uygulanan hastalarda kandidüri saptandığında, akut hematojen yayılım açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Kandidemi ile ilişkili kaba mortalite oranı değişik çalışmalarda %45-69 olarak bildirilmiştir^{14,15}. Bizim çalışmamızda *Candida* enfeksiyonu saptanan olgulardaki kaba mortalite oranı %55.2'dir. *Candida* enfeksiyonu saptanan olgularda hastanede yatış süresi, invazif aygıt kullanım sıklığı, altta yatan hastalık, antibiyotik kullanım sıklığı ve izole edilen *Candida* türü (*albicans/albicans*-dışı) gibi bağımsız risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, *albicans*-dışı türler ile enfeksiyon ($p < 0.05$), ventilatör kullanımı ($p < 0.05$) ve DM varlığı ($p < 0.05$) mortalite açısından risk faktörleri olarak saptanmıştır. Abraham ve arkadaşları¹⁶ bizim sonuçlarımıza benzer şekilde mekanik ventilatör desteği gereken olgularda mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada YBÜ'lerde takip gereksinimi, böbrek fonksiyonlarında yetersizlik, trombositopeni ve inotropik destek gereksinimi mortaliteyi artıran diğer nedenler olarak bulunmuştur.

Mortalite gelişen olgularımızda *Candida* enfeksiyonu dışında mortaliteye etki edebilecek birçok faktör saptanmıştır. Bunlar içinde; NE varlığı, eşlik eden hastalıkların ciddiyeti, aygıt kullanım sıklığı, uzun yatış süresi, ileri yaş ve cerrahi girişimler en sık görülenlerdir. Kolonizasyon olarak değerlendirdiğimiz olgulardaki mortalite oranı invazif enfeksiyon olgularında saptanan mortalite oranı ile benzerdir ve istatistiksel olarak fark yoktur ($p = 0.853$). Bu durum altta yatan ciddi risk faktörlerine bağlı olabilir. Özellikle birden fazla anatomik bölgede *Candida* türleri ile kolonizasyon saptanan olguların yakından izlenmesi, ağır komorbid faktörlerin eşlik etmesi durumunda ise ampirik ya da preemtif tedavi başlanması düşünülebilir.

Geçmiş yıllarda invazif *Candida* enfeksiyonlarının önemli bir kısmından *C. albicans* sorumlu iken, son yıllarda *albicans*-dışı türlerde artış olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir^{17,18}. Bu değişikliğe immüno Kompromize hastaların sayısında, invazif alet kullanımının sıklığında artışın ve özellikle yaygın flukonazol kullanımının neden olduğu ileri sürülmektedir¹⁷. Bu bulgulardan farklı olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada, üç yıllık izlem sonuçlarına göre YBÜ'lerde tüm izole edilen *Candida* türleri içinde *C. albicans*'ın giderek artan sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir⁸. Ancak kandidemi olgularında bu durumun farklı olduğunun, *albicans*-dışı türlerin %60.9 oranında sorumlu olduğunun altı çizilmiştir. Bizim çalışmamızda *C. albicans/albicans*-dışı türlerin oranı %51.4/%48.6 olup, kandidemi olgularının %66.7'sinden *C. albicans* izole edilmiştir. Bu tür farklılıklar hastanelerin büyüklüğüne, hizmet verdiği hasta grubuna, özellikle azol türevlerinin profilaktik amaçlı sık kullanımına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, YBÜ'lerde *Candida* enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tedavide başarıyı etkileyen en önemli faktörler erken tanı ve uygun antifungal ajan seçimidir. Klinik belirti ve bulgularının özgül olmayışı, tanı testlerinin duyarlılığının düşük olması erken tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin bilinmesi ve buna göre preemtif tedavi başlanması faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepsi GE. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect* 2007; 66: 201-6.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
3. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, 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.
4. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-8.
5. Haznedaroğlu T, Turhan V, Oncul O, Acar A, Cavuslu S, and Infection Study Group. Nosocomial infections in intensive care units of a training hospital with 1000-bed for one-year period of 2006: prospective study. (OC22) 37th World Congress on Military Medicine. May 20-25, 2007, Tunisia.
6. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
7. Bognoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2007; 34: 292-9.
8. Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-7.
9. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-5.
10. Bakır M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114: 601-10.
11. Alonso-Valle H, Acha O, Garcia-Palomo JD, Farinas-Alvarez C, Fernandez-Mazarrasa C, Farinas MC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 254-7.
12. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care units patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 187-90.
13. Talluri G, Marella VK, Shirazian D, Wise GJ. Immune response in patients with persistent candiduria and occult candidemia. *J Urol* 1999; 162: 1361-4.
14. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-7.
15. Paganini H, Rodriguez Brieschcke T, Santos P, Seu S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 2002; 50: 304-8.
16. Ben-Abraham R, Keller N, Teodorovitch N, et al. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *J Infect* 2004; 49: 317-23.
17. Clark TA, Hajjeh R. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569-74.
18. Costa SF, Marinho I, Araujo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect* 2000; 45: 69-72.