

Candida Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açından Değerlendirilmesi

Epidemiological and Microbiological Evaluation of Nosocomial Infections Caused by *Candida* Species

Fatih ERDEM¹, Günay TUNCER ERTEM², Behiç ORAL³, Esra KARAKOÇ⁴, Ali Pekcan DEMİRÖZ², Necla TÜLEK²

¹ Kilis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kilis.

¹ Kilis State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kilis, Turkey.

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

² Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

³ Güven Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

³ Guven Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

⁴ Ankara Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 13.03.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 04.07.2012

ÖZET

Candida türleriyle oluşan nozokomiyal enfeksiyonlar giderek artan önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörlerinin irdelenmesi ve ayrıca izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilerek antifungal duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Mayıs 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatan ve klinik örneklerinde *Candida* türleri üreyen hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiş; tüm hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının tespitinde VITEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Çalışmaya alınan 92 hastanın 79 (%85.9)'unda invazif *Candida* enfeksiyonu, 13 (%14.1)'ünde kolonizasyon tespit edilmiştir. Enfekte hastaların 57 (%72.1)'inde üriner sistem enfeksiyonu, 26 (%32.9)'sında kandidemi, 6 (%7.5)'sında cerrahi alan enfeksiyonu, 3 (%3.8)'ünde intraabdominal enfeksiyon saptanmıştır. Tek değişkenli analize göre kadın cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde yatış oranı ve yatış süresi, linezolid kullanımı, üriner kateter varlığı ve kalış süresi, total parenteral nütrisyon ve santral venöz kateter kullanım sürelerinin uzaması, üriner sistem enfeksiyonu grubunda; karbapenem kullanımı, santral venöz kateterle total

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Fatih Erdem, Kilis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kilis, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 505 673 1147, **E-posta (E-mail):** fatiherdem061976@myynet.com

parenteral nütrisyon kullanım oranı ve süreleri kandidemi grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analize göre kadın cinsiyet [Odds oranı (OR): 3; %95 güven aralığı (GA): 1.25-7.17] ve uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatma ($p=0.031$) kandida türlerine bağlı üriner sistem enfeksiyonu için; santral venöz kateter kullanımı (OR= 16.25; %95 GA= 2.07-127.35) ise kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Klinik örneklerden toplam 114 *Candida* spp. suşu izole edilmiştir. En sık izole edilen türlerin *Candida albicans* ($n=62$, %54.4), *Candida glabrata* ($n=16$, %14) ve *Candida tropicalis* ($n=13$, %11.4) olduğu izlenmiştir. Kandida izolatlarında flukonazol ve flusitozin direnci sırasıyla %2.6 ve %1.7 iken, vorikonazol direnci tespit edilmemiştir. Amfoterisin B'ye duyarlı olmayan (MİK > 1 µg/ml) izolatların oranı %4.4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin kısaltılması ve santral venöz kateterlerin kısıtlı kullanımı invazif kandida enfeksiyonlarının gelişimini önleyebilir. Hastanelerin kandida suşlarında antifungal direnç oranlarını belirlemesi, ampirik tedaviyi yönlendirmede faydalı olabilir.

Anahtar sözcükler: *Candida* türleri; nozokomiyal enfeksiyon; risk faktörleri; antifungal duyarlılık.

ABSTRACT

Nosocomial infections due to candida species are increasingly gaining importance. In this study, we aimed to determine the risk factors associated with nosocomial candida infections and also to determine the species and antifungal sensitivity of candida strains. *Candida* spp. strains isolated from the clinical specimens of 92 patients who were hospitalized in Ankara Research and Training Hospital between May 2008 and September 2009 were prospectively included in the study. The demographic features, clinical and laboratory findings of the patients were recorded. Identification and antifungal sensitivities of the candida species were determined by VITEC 2 Compact System (BioMérieux, France). Invasive candida infection was determined in 79 (85.9%) and candida colonization was found in 13 (14.1%) of the patients. Types of candida infections were as follows; urinary tract infection in 57 (72.1%), candidemia in 26 (32.9%), surgical site infection in 6 (7.5%) and intraabdominal infection in 3 (%3.8) patients. According to the univariate analysis, being female gender, duration and rate of hospitalization in the intensive care unit, use of linezolid, prolonged duration of urinary catheterization and total parenteral nutrition and the duration of central venous catheterization were found significantly higher in the urinary tract infection group. In candidemia group, carbapenem use, rates and periods of central venous catheterization and total parenteral nutrition were detected higher which were statistically significant. In multivariate analysis for urinary tract infections female gender (Odds ratio: 3; 95% CI: 1.25-7.17) and prolonged stay ($p=0.031$) in intensive care unit; for candidemia use of total parenteral nutrition (OR: 16.25; 95% CI: 2.07-127.35) were found as independent risk factors. A total of 114 *Candida* spp. strains were isolated from the clinical specimens. The most common isolated species were *C. albicans* ($n=62$, 54.4%), *C. glabrata* ($n=16$, 14%) and *C. tropicalis* ($n=13$, 11.4%). While the resistance rates of *Candida* spp. to fluconazole and flucytosine were 2.6% and 1.7% respectively, there was no resistance to voriconazole. The rate of isolates with amphotericin B MIC values > 1 µg/ml was 4.4%. Consequently, the restricted use of central venous catheter and shortening the length of stay in intensive care unit may prevent the development of invasive candida infections. The local surveillance of antifungal resistance in candida strains might aid to the decision of empirical antifungal therapy.

Key words: *Candida* species; nosocomial infection; risk factors; antifungal sensitivity.

GİRİŞ

Son yıllarda tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere paralel olarak mantar enfeksiyonlarının insidansında artış gözlenmektedir. İmmün sistemi baskılanan hastalarda konak sa-

vunmasında oluşan önemli değişiklikler enfeksiyonlara duyarlılığı artırırken, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik invazif tıbbi girişimler, hastane enfeksiyonlarının gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Bununla ilişkili olarak fırsatçı mantar enfeksiyonu gelişimi yönünden risk grubuna giren hasta sayısı giderek artmaktadır¹.

Hastanedeki mantar enfeksiyonlarının (%80) büyük bir kısmından kandida türleri sorumludur^{2,3}. Modern tedavi yaklaşımlarının gelişmesi, kemoterapi ve diğer immünsüpresif tedavi alan hastaların sayısının artması, transplantasyon cerrahisinin gelişmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan hasta sayısının artması ve hastalara uygulanan invazif işlemler nedeniyle kandida enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmıştır⁴. Kandidemi ve kandidüri dışında invazif kandida enfeksiyonlarının tanısını koymak kısmen zordur. Bu nedenle klinisyenler kandida enfeksiyonları açısından risk faktörlerini çok dikkatlice değerlendirmeli ve bu bilgiler ışığında hareket etmelidirler⁵.

Mantar enfeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yükselmesi, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına, dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır⁶.

Bu çalışmada, hastanemizde kandida türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi, izole edilen kandida izolatlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya, hastanemizde yatan ve 30 Mayıs 2008-30 Eylül 2009 tarihleri arasında Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerinden kandida türleri izole edilen 15 yaş ve üzerindeki 92 hasta alındı. Prospektif yürütülen bu çalışmada tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ilgili formlara kaydedildi. Enfeksiyon gelişimi açısından olası risk faktörlerini belirlemek için hastaların altta yatan hastalıkları, yattığı klinik, YBÜ'de kalış süreleri, kandida türleri izolasyonundan önceki 30 gün içinde kullanılan antibiyotikler, yapılan invazif girişimler ve operasyonlar, total parenteral nütrisyon (TPN) ve immünsüpresif tedaviler kayıt altına alındı.

Tanımlar

Hastane enfeksiyonlarının tanımlanması, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)] tarafından belirlenen sürveyans tanı kriterlerine göre yapıldı⁷. İdrar kültüründe kandida türünün izole edilmesi ve ilgili semptom ve bulgulardan (ateş > 38°C, pollaküri, dizüri ve suprapubik hassasiyet) en az birinin olması semptomatik üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak tanımlandı. İdrar kateteri olan hastanın, idrar kültüründe kandida türünün izole edilmesi ve yukarıdaki semptom ve bulgulardan hiçbirinin olmaması *üriner kateter kolonizasyonu* olarak; kan kültüründe en az

bir kez kandida türünün izole edilmesi *kandidemi* olarak; kan kültüründe üreyen kandida türünün başka bir odaktan üretilmemesi ise *primer kan dolaşımı enfeksiyonu* olarak değerlendirildi.

Başka bir enfeksiyon kaynağı olmaksızın, eş zamanlı alınan santral venöz kateter (SVK) ve periferik venden alınan kan kültüründe aynı kandida türünün izole edilmesi ve kateter kanında ven kanına göre en az iki saat erken üreme olması *kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu* olarak tanımlandı. Başka bir nedenle açıklanamayan ateş (> 38°C), bulantı, kusma, karın ağrısı semptom ve bulgularından en az ikisinin olması ve cerrahi olarak yerleştirilmiş drenajdan gelen akıntı kültüründe kandida türünün izole edilmesi *intra-abdominal enfeksiyon* olarak kabul edildi.

Ameliyattan sonraki 30 gün içerisinde gelişen, yüzeysel veya derin insizyon yerinde pürülan akıntı olması ve bu pürülan akıntıdan alınan kültürde kandida türünün izole edilmesi *cerrahi alan enfeksiyonu* olarak değerlendirildi. Cerrahi insizyondan alınan sü-rüntü kültüründe kandida izole edilen, fakat insizyon yerinde pürülan akıntısı olmayan hastalar *cilt kolonizasyonu* olarak tanımlandı. Trakeal aspirat kültüründe izole edilen kandida türleri, klinik bulgu olmaması durumunda *hava yolu kolonizasyonu* olarak değerlendirildi.

Kandida enfeksiyonu saptanan olgular enfeksiyon bölgesine göre gruplandırıldı. Her bir enfeksiyon tipi için enfeksiyonu olanlar "olgu grubu", olmayanlar ise "kontrol grubu" olarak kabul edildi ve risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Mikrobiyolojik İnceleme

Kan örnekleri otomatize kan kültür sistemi vasatlarına (BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC 9240, ABD), kan dışı klinik örnekler ise kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi. Bu besiyerlerinde üreyen maya görünümlü kolonilerden Gram boyama ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine ekim yapıldı. SDA besiyerinde üreyen maya izolatları, VITEK 2 Compact System (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tür seviyesinde tanımlandı. Kandida izolatlarının flukonazol, amfoterisin B, flusitozin ve vorikonazole duyarlılıkları aynı sistem kullanılarak CLSI M27-A3 standardına göre belirlendi⁸.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS 15.0 for Windows" paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, nominal değişkenler için ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki ise Student's t testi ile, ikiden fazla grup ise tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testiyle değerlendirildi. Tek değişkenli (univariate) istatistiksel analizler sonucunda kandida enfeksiyonu gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerinden anlamlı olanlar çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ait Odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 62.6 ± 17.4 (15-88) yıl olup, 52 (%56.5)'si kadın, 40 (%43.5)'i erkektir. Toplam 92 hastanın 79 (%85.9)'unda invazif kandida enfeksiyonu, 13 (%14.1)'ünde ise kolonizasyon tespit edilmiştir. Kandida ile enfekte grupta yaş ortalaması 62.4 ± 17.8 yıl olup, 46 (%58.2)'sı kadın hastalardan oluşmaktadır. Kandida ile kolonize grupta ise yaş ortalaması 63.8 ± 15 yıl olup, 6 (%46.2)'sı kadındır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tüm olguların %45.7 (n= 42)'si cerrahi YBÜ, %37 (n= 34)'si dahili YBÜ ve %17.3 (n= 16)'ü diğer servislerde yatmaktadır. Bu oranlar kandida ile enfekte hastalar için sırasıyla; %46.8 (n= 37), %40.5 (n= 32) ve %12.7 (n= 10) olarak izlenmiştir.

Enfekte hastaların 57 (%72.1)'sinde ÜSE, 26 (%32.9)'sında kandidemi, 6 (%7.5)'sında cerrahi alan enfeksiyonu, 3 (%3.8)'ünde intraabdominal enfeksiyon saptanmıştır. Bu hastaların 12 (%15.2)'sinde kandidemi ile birlikte invazif kandida enfeksiyonu (ÜSE ve/veya intraabdominal enfeksiyon) vardır. Kandidemili hastaların 14 (%53.8)'ü santral kateterle ilişkili bulunmuştur. Kandidemisi olmayan bir hastada kandida enfeksiyonu iki ayrı odakta (cerrahi yara ve üriner sistem) mevcuttur. Kandida kolonizasyonu üriner sistem, cilt ve solunum sisteminde saptanmıştır.

En fazla saptanan invazif kandida enfeksiyonları ÜSE ve kandidemi olduğundan bu enfeksiyonların gelişimini kolaylaştıran olası risk faktörleri irdelenmiştir. Kandida türlerine bağlı ÜSE gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerine ait tek değişkenli analiz sonuçları Tablo I'de görülmektedir. Anlamlı bulunan risk faktörlerinin çok değişkenli analizi sonucunda; kadın cinsiyet (OR= 3, %95 GA= 1.25-7.17) ve YBÜ'de ortalama yatış süresi ($p= 0.031$), ÜSE gelişimini kolaylaştıran bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tablo II).

Kandidemi gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri için yapılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo III'te görülmektedir. Çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizine bakıldığında; SVK kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p= 0.023$) ve kandidemi gelişimini 16.25 kat artıran bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Tablo IV).

Klinik örneklerden toplam 114 *Candida* spp. suşu izole edilmiştir (Tablo V). Örneklerin dağılımı; 73 (%64) idrar, 26 (%22.8) kan, 7 (%6.2) cerrahi insizyon, 4 (%3.5) cerrahi dren ve 4 (%3.5) trakeal aspirat şeklindedir.

Antifungal duyarlılık sonuçları incelendiğinde; 106 (%93) suşun flukonazole, 109 (%95.6) suşun amfoterisin B'ye, 110 (%96.4) suşun flusitazine ve 112 (%98.2) suşun vorikonazole duyarlı olduğu görülmüştür. Amfoterisin B MİK değerleri; üç *C. glabrata* suşunun ikisinde 2 µg/ml, birinde 4 µg/ml; bir *Candida albicans* ve bir *Candida tropicalis* izolatında ≥ 16 µg/ml olarak belirlenmiştir. MİK sonucunun 1 µg/ml'nin üzerinde tespit edildiği beş *Candida* izolatı amfoterisin B'ye dirençli olarak tanımlanmıştır. İki *Candida krusei* izolatı flusitazine orta duyarlı (MİK= 8 µg/ml), iki *C. tropicalis* izolatı ise dirençlidir (MİK= 32 µg/ml). Bir *C. albicans* ve bir *C. glabrata* izolatı vorikonazole doza bağlı duyar-

Tablo I. Candida Türlerine Bağlı Üriner Sistem Enfeksiyonu İçin Olası Risk Faktörleri: Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	ÜSE var (n= 57) (%)	ÜSE yok (n= 35) (%)	p
Yaş	64.11 ± 18.5	60.17 ± 15.46	> 0.05
Cinsiyet (erkek/kadın)	19/38	21/14	0.017
Son 30 günde antibiyotik kullanımı (%)	54 (94.7)	33 (94.3)	> 0.05
Beta-laktam	43 (75.4)	23 (65.7)	> 0.05
Kinolon	12 (21.1)	9 (25.7)	> 0.05
Aminoglikozid	26 (45.6)	9 (25.7)	> 0.05
Glikopeptid	13 (22.8)	11 (31.4)	> 0.05
Linezolid	7 (12.3)	0	> 0.031
Karbapenem	30 (52.6)	15 (42.9)	> 0.05
Tigesiklin	2 (3.5)	1 (2.9)	> 0.05
Diabetes mellitus	17 (29.8)	13 (37.1)	> 0.05
YBÜ'de yatma	52 (91.2)	24 (68.6)	0.005
YBÜ'de yatış süresi (ortalama, gün)	21.04 ± 15.96	8.80 ± 9.02	0.000
SVK	40 (70.2)	25 (71.4)	> 0.05
SVK kullanım süresi (ortalama, gün)	15.77 ± 14.67	9.11 ± 8.57	0.017
TPN	44 (77.2)	24 (68.6)	> 0.05
TPN kullanım süresi (ortalama, gün)	14.16 ± 13.03	8.11 ± 7.41	0.014
İdrar kateteri	56 (98.2)	31 (88.6)	0.047
İdrar kateteri kullanım süresi (ortalama, gün)	21.95 ± 14.47	13.97 ± 9.28	0.005

ÜSE: Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; SVK: Santral venöz kateter; TPN: Total parenteral nütrisyon.

Tablo II. Üriner Sistem Enfeksiyonu İçin Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Risk faktörleri	Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Kadın cinsiyet	3	1.25-7.17	0.013
Linezolid kullanımı	-	-	> 0.05
YBÜ'de yatma	4.76	1.49-15.24	> 0.05
YBÜ'de yatış süresi	-	-	0.031
İdrar kateteri	7.22	0.77-67.52	> 0.05
İdrar kateteri kullanım süresi	-	-	> 0.05
SVK kullanım süresi	-	-	> 0.05
TPN kullanım süresi	-	-	> 0.05

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; SVK: Santral venöz kateter; TPN: Total parenteral nütrisyon.

İdrar (MİK= 2 µg/ml). İzole edilen kandidaların hiçbirisinde vorikonazol direnci yoktur (Tablo VI). Dört *C.glabrata* ve bir *C.albicans* izolatu flukonazole doza bağlı duyarlı (MİK=

Tablo III. Kandidemi Gelişimi İçin Risk Faktörleri: Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	Kandidemi var (n= 26) (%)	Kandidemi yok (n= 66) (%)	p
Yaş	61.5 ± 18.6	63.0 ± 17.1	> 0.05
Cinsiyet (erkek/kadın)	10/16	30/36	> 0.05
Son 30 günde antibiyotik kullanımı	26 (100)	61 (92.4)	> 0.05
Beta-laktam	17 (65.4)	49 (74.2)	> 0.05
Kinolon	8 (30.8)	13 (19.7)	> 0.05
Aminoglikozid	13 (50)	22 (33.3)	> 0.05
Glikopeptid	10 (38.5)	14 (21.2)	> 0.05
Linezolid	1 (3.8)	6 (9.1)	> 0.05
Karbapenem	18 (69.2)	27 (40.9)	0.014
Metronidazol	3 (11.5)	9 (13.6)	> 0.05
Tigesiklin	1 (3.8)	2 (3)	> 0.05
Diabetes mellitus	7 (26.9)	23 (34.8)	> 0.05
Malignite varlığı	5 (19.2)	9 (13.6)	> 0.05
YBÜ'de yatma	24 (92.3)	52 (78.8)	> 0.05
YBÜ'de yatış süresi (ortalama, gün)	15.15 ± 14.92	19.50 ± 14.77	> 0.05
SVK	25 (96.2)	40 (60.6)	< 0.001
SVK kullanım süresi (ortalama, gün)	17.88 ± 11.6	11.41 ± 13.22	0.031
TPN	24 (92.3)	44 (66.7)	0.012
TPN kullanım süresi (ortalama, gün)	16.35 ± 12.56	10.09 ± 10.74	0.019
İdrar kateteri	25 (96.2)	62 (93.9)	> 0.05
İdrar kateteri kullanım süresi (ortalama, gün)	19.46 ± 13.13	18.7 ± 13.42	> 0.05
Abdominal cerrahi	4 (15.4)	13 (19.7)	> 0.05

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; SVK: Santral venöz kateter; TPN: Total parenteral nutrisyon.

Tablo IV. Kandidemi Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Risk faktörleri	Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Karbapenem kullanımı	3.25	1.23-8.54	> 0.05
SVK	16.25	2.07-127.35	0.023
SVK kullanım süresi (ortalama, gün)	-	-	> 0.05
TPN	6	1.29-27.72	> 0.05
TPN kullanım süresi (ortalama, gün)	-	-	> 0.05

SVK: Santral venöz kateter; TPN: Total parenteral nutrisyon.

16-32 µg/ml) iken, üç *C.krusei* izolatının flukonazol MİK aralığı 8-16 µg/ml bulunmuştur. Flukonazole doğal dirençli kabul edilen *C.krusei* dışında, hiçbir kandida izolatında flukonazol direnci saptanmamıştır.

Tablo V. İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı

Kandida türü	Sayı (%)
<i>C.albicans</i>	62 (54.4)
<i>C.glabrata</i>	16 (14)
<i>C.tropicali</i>	13 (11.4)
<i>C.parapsilosis</i>	11 (9.6)
<i>C.kefyr</i>	5 (4.4)
<i>C.dubliniensis</i>	4 (3.5)
<i>C.krusei</i>	3 (2.6)
Toplam	114 (100)

Tablo VI. Candida spp. İzolatlarında (n= 114) Antifungaller İçin Saptanan MK Değer Aralıkları

Kandida türü	Flukonazol	Flusitozin	Amfoterisin B	Vorikonazol
<i>C.albicans</i>	(≤ 1-32)	≤ 1	(0.25 - ≥ 16)	(≤ 0.12-2)
<i>C.glabrata</i>	(4-32)	(≤ 1-4)	(0.25-4)	(≤ 0.12-2)
<i>C.tropicalis</i>	(≤ 1-4)	(≤ 1-32)	(0.25-16)	≤ 0.12
<i>C.parapsilosis</i>	(≤ 1-2)	≤ 1	(0.25-0.5)	≤ 0.12
<i>C.kefyr</i>	(≤ 1-2)	(≤ 1-4)	(0.5-1)	≤ 0.12
<i>C.dubliniensis</i>	(≤ 1-8)	≤ 1	(0.25-1)	≤ 0.12
<i>C.krusei</i>	(8-16)	(4-8)	(0.5-1)	≤ 0.12

MLK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

TARTIŞMA

Son yıllarda kandida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlardaki artışla birlikte, bu enfeksiyonlara neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlanmıştır. Nozokomiyal kandida enfeksiyonlarında ilk sırayı *C.albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* gibi albicans-dışı kandida türleriyle karşılaşma oranı hızla artmaktadır^{1,9}. Genel olarak yapılan çalışmalarda invazif kandida enfeksiyonu insidansı, erkek ve kadın cinsiyet arasında birbirinden farklı bulunmamıştır^{10,11}. Bizim çalışmamızda kadın hasta oranı nispeten yüksek (%56.5) olmakla birlikte istatistiksel fark göstermemiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur^{10,11}.

YBÜ'de yatış, özellikle de süre uzadıkça artan invazif girişimler nedeniyle doğal bariyerlerin kırılarak enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır¹². Çalışmamızda invazif kandida enfeksiyonu olanların %87.3 (69/79)'ü YBÜ'de izlenen hastalardır. Kandida enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde hastanemizdeki ilk sırada ÜSE, ikinci sırada kandideminin yer aldığı görülmüştür. Acar ve arkadaşları¹³ YBÜ'de saptadıkları kandida enfeksiyonlarında adı geçen sistemleri ilk sıralarda, ancak oran ve sıralamayı

farklı bulmuşlardır (kandidemi: %42.9, ÜSE: %37.1). Çalışmanın yapıldığı hastane ve hasta grubuna göre farklı sonuçlar çıkabilir.

Nozokomiyal kandidüri gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda genel olarak diabetes mellitus, antibiyotik kullanımı, uzun süreli üriner kateter varlığı, YBÜ'de yatış, yaş, kadın cinsiyet, damar içi kateter kullanımı, immünsüpresif ilaç kullanımı, idrar akımının kesintiye uğraması, radyasyon tedavisi ve genitoüriner tüberküloz risk faktörleri olarak saptanmıştır¹⁴⁻¹⁷. Bizim çalışmamızda kandida ile üriner kateter kolonizasyonu olanlar dışarıda bırakılarak, ÜSE olan hastalarda risk faktörleri araştırılmıştır. Tek değişkenli analize göre kadın cinsiyet, YBÜ'de yatış oranı ve yatış süresi, linezolid kullanımı, üriner kateter varlığı ve kalış süresi, TPN ve SVK kullanım sürelerinin uzaması enfeksiyon grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyet ve uzun süre YBÜ'de kalma, bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız, kandidüri risk faktörleri için literatür sonuçlarıyla kısmen benzer çıkmıştır. Ancak son 30 günde antibiyotik kullanma oranı, çalışmaların aksine iki grupta da benzer orandadır. Antibiyotiklerin dışkı ve alt ürogenital sistemde maya kolonizasyonuna neden olduğu bilinmektedir^{18,19}. Çalışmamızda yalnızca linezolid için anlamlı fark olduğu, linezolid kullanan hastaların (n= 7) hepsinin ÜSE grubunda yer aldığı saptanmıştır. Kandida enfeksiyonlarının gelişmesinde birden çok faktörün birlikte rol oynadığı söylenebilir.

Kandidemi gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda YBÜ'de yatma, antibiyotikler, damar içi kateter, hemodiyaliz, cerrahi operasyon, gastrointestinal perforasyon, immünsüpresif ilaç, TPN, nötropeni veya diabetes mellitus varlığı risk faktörleri olarak bildirilmiştir²⁰⁻²². Keskin ve arkadaşları²³ yaptıkları çalışmada, kandidemi saptanan hastaların %70.7'sinde SVK varlığı, %46.3'ünde eşlik eden bir hastalık, %26.8'inde operasyon öyküsü, %31.7'sinde invazif girişim öyküsü ve tüm hastalarda antibiyotik kullanım öyküsü olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda kandidemili hastalarda karbapenem kullanımı, SVK ile TPN kullanım oranı ve kullanım süreleri daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analize göre SVK kullanımının kandidemi riskini 16.25 kat artırdığı saptanmıştır. Kandidemilerin %53.8'inin santral kateterle ilişkili olması bu sonucumuzu doğrulamaktadır.

Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalarda, çoğunluğunu idrar, kan ve solunum yolu örneklerinin oluşturduğu kültürlerden izole edilen *Candida* spp. içinde *C. albicans*'ın en sık saptanan tür olduğu dikkati çekmektedir. Albicans-dışı sıklıkla saptanan kandida türleri ise *C. parapsilosis*, *C. glabrata* veya *C. tropicalis*'tir^{9,24,25}. Kandida türlerinin sıklık sıralaması, çalışmanın yapıldığı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda en fazla alınan örnekler idrar ve kan örnekleri olup, *C. albicans* (%54.4) en yüksek oranda izole edilen türdür. Literatürle uyumlu şekilde *C. glabrata* (%14) ve *C. tropicalis* (%11.4) albicans-dışı türlerden en fazla saptananlar olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi, izolatlarımızın yaklaşık yarısını albicans-dışı kandida türlerinin oluşturduğu izlenmiştir.

Fungal patojenlerin giderek artan problem oluşturmaları ve dirençli suşların görülme-ye başlaması, in vitro duyarlılık testlerine ilgi ve gereksinimin artmasına neden olmuştur.

İn vitro antifungal duyarlılık testleri, antibakteriyel duyarlılık testleriyle karşılaştırıldığında standardizasyonu henüz tamamlanmamış testlerdir^{5,26}. Çalışmamızda hiçbir suşta vorikonazol direnci saptanmazken, flukonazole duyarlı olmayan izolat oranı %2.6 oranında bulunmuştur. Bu izolatların hepsi doğal dirençli kabul edilen *C.krusei*'dir. Yapılan çalışmalarda^{21,24,25} düşük oranda flukonazol direnci belirtilen *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.tropicalis* izolatlarında bizim çalışmamızda direnç saptanmamıştır. Yalnızca dört *C.glabrata* ve bir *C.albicans* doza bağlı duyarlı (MİK= 16-32 µg/ml) bulunmuş; bu durumun, çalışmaya alınan hiçbir hastanın öncesinde flukonazol almamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Diekema ve arkadaşlarının²¹ çalışmasında, flukonazol direnci *C.albicans* için %3, *C.glabrata* için %10, *C.tropicalis* için %7 olarak bulunmuştur. Odds ve arkadaşları²⁷, 289 kandida ile yaptıkları çalışmada; 66 *C.glabrata* izolatında %4.5 oranında vorikonazol direnci bildirmişlerdir. Blumberg ve arkadaşlarının²⁰ 35 kandida izolatında yaptıkları çalışmada; tüm izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuşken, %89 oranında flukonazol ve itrakonazol, %97 oranında flusitozin duyarlılığı saptamışlardır. Adiloğlu ve arkadaşlarının²⁸ yaptıkları bir çalışmada, amfoterisin B'ye %2.6 oranında direnç bulunmuştur. Yüksekaya ve arkadaşları²⁹, 56 üriner kandida izolatıyla yaptıkları çalışmada, amfoterisin B'ye direnç saptamamışlar; ancak 1 (%5.2) *C.glabrata* izolatını flukonazole dirençli, 1 (%6.7) *C.tropicalis* ve 2 (%10.5) *C.glabrata* izolatını ise flukonazole karşı doza bağımlı duyarlı bulmuşlardır. Çalışmalardan anlaşıldığı üzere tedavide kullanılan flukonazol ve amfoterisin B'ye karşı dirençli suşlar vardır. Bizim çalışmamızda amfoterisin B'ye duyarlı olmayan izolatların oranı %4.4 (MİK > 1 µg/ml) olarak saptanmıştır. Bu oran genel olarak literatürlerde belirtilen direnç oranlarından yüksektir^{20,29,30}. İki kandida izolatında (*C.tropicalis*, %1.7) da flusitozin direnci tespit edilmiştir. Antifungal direnç oranları, değişik coğrafi bölgelerden bildirilen çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak, SVK ve TPN kullanımının mümkün olduğunca kısıtlanması, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların YBÜ'de tutulmaması ve yatış süresinin kısa tutulmasıyla invazif kandida enfeksiyonlarının gelişimi azaltılabilir. Her hastanenin kandida izolatlarında direnç oranlarını belirleyerek ampirik tedaviyi yönlendirmesinin uygun olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 499-511.
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(3): 309-17.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133-63.
4. Cheng MF, Yu KW, Tang RB, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48(1): 33-7.

5. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index in the management of critically ill patients, pp: 604-12. In: Vincent J-L (ed), Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2006, Springer Link, Springer Berlin Heidelberg, Germany.
6. Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility test methods, pp: 1859-80. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
7. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36(5): 309-32.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, 2008, 3rd ed. M27-A3, Wayne, PA.
9. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. J Clin Microbiol 1998; 36 (7): 1886-9.
10. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. Cancer 2008; 112(11): 2493-9.
11. Nace HL, Horn D, Neofytos D. Epidemiology and outcome of multiple-species candidemia at a tertiary care center between 2004 and 2007. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 64(3): 289-94.
12. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. J Hosp Infect 2003; 54(1): 18-24.
13. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2008; 42(3): 451-61.
14. Erben N, Nayman Alpat S, Doyuk Kartal E, Özgüneş İ, Usluer G. Nosokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörlerinin analizi ve üriner kateter kullanımının etkenlerin dağılımı üzerine etkisi. Mikrobiyol Bul 2009; 43(1): 77-82.
15. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. Am J Med 1991; 91(3B): 65S-71S.
16. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 30(1): 14-8.
17. Nayman Alpat S, Özgüneş İ, Ertem OT ve ark. Kandidürisi olan hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 318-24.
18. Lundstrom T, Sobel JD. Nosocomial candiduria: a review. Clin Infect Dis 2001; 32(1): 1602-7.
19. Samonis G, Maraki S, Barbounakis E, et al. Effect of vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin on murine gut colonization by *Candida albicans*. Med Mycol 2006; 44(2): 193-6.
20. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. 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): 177-86.
21. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002; 40(4): 1298-302.
22. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 1995; 20(6): 1531-4.
23. Keskin E, Tünger Ö, Değerli K ve ark. Kandidemi gelişen hastalarda çeşitli risk faktörlerinin değerlendirilmesi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 14-18 Mart 2007, Antalya. Kongre Kitabı, s: 284.
24. 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 2007; 50(1): 52-7.

25. St-Germain G, Laverdie M, Pelletier R, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3): 949-53.
26. Yücel A. Tıp mikolojisinin dünü ve bugünü. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30(2): 191-8.
27. Odds FC, Hanson MF, Davidson D, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol* 2007; 56(8): 1066-75.
28. Adiloğlu AK, Şirin MC, Ciciođlu-Ardođan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *ADÜ Tıp Fak Derg* 2004; 5(3): 33-6.
29. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 137-49.
30. Keçeli Özcan S, Mutlu B, Dünder D, Willke A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* spp. suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilüsyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2): 263-71.