

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda *Candida* Kolonizasyonu ve *Candida* Skorunun Belirlenmesi*

Determination of *Candida* Colonization and *Candida* Score in Patients in Anesthesia Intensive Care Unit

Günhan GÖKAHMETOĞLU¹, Fatma MUTLU SARIGÜZEL², Ayşe Nedret KOÇ³, Orhan BEHRET¹, Selma GÖKAHMETOĞLU³, Mustafa Altay ATALAY³, Ferhan ELMALI⁴, Kamil DARÇIN⁵

¹ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Bölümü, Kayseri.

¹ Kayseri Education and Research Hospital, Department of Anesthesia, Kayseri, Turkey.

² Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

² Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

³ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kayseri, Turkey.

⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri.

⁴ Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Kayseri, Turkey.

⁵ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Anabilim Dalı, İstanbul.

⁵ İstanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Anesthesia, İstanbul, Turkey.

* Bu çalışma, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi, Eğitim Planlama Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Geliş Tarihi (Received): 17.01.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 14.06.2016

ÖZ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde bir haftadan daha uzun süre yatan hastalarda *Candida* türleri ile kolonizasyon oranı %80'in üzerine çıkmakta ve kolonize hastaların ortalama %10'unda invazif hastalık gelişmektedir. Yoğun bakım hastalarında invazif kandidiyaz (İK), septik şok ve yüksek mortalite ile seyrettiğinden hızlı tanı ve tedavinin önemi büyüktür. Bu çalışmada, İK gelişme riski yüksek olan ve erken antifungal tedaviden fayda görecektir olan yoğun bakım hastalarında, *Candida* kolonizasyon indeksi (CI) ve *Candida* skoru (CS) belirlenerek; invazif enfeksiyon ile CI ve CS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Nisan 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Bölümü Yoğun Bakım Ünitesinde yedi gün ve daha uzun süre yatmış olan 80 hasta (34 kadın, 46 erkek; yaş aralığı: 12-92 yıl, yaş ortalaması: 69.57 ± 16.30) dahil edilmiştir. Hastaların hiçbirinde nötropeni mevcut değildir. YBÜ'ne yatıştan sonra her hastadan, 0. gün ve daha sonra da her

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Günhan Gökahmetoğlu, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Bölümü, Atatürk Blv., 38010 Kocasinan, Kayseri, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 352 336 8884/2513, **E-posta (E-mail):** gunhangok@gmail.com

hafta boğaz, burun, cilt (koltuk altı), idrar, rektal sürüntü ve kan kültürleri alınmıştır. *Candida* suşlarının izolasyonu ve tanımlanması, konvansiyonel mikolojik yöntemler ile yapılmıştır. CI değeri, kan kültürü dışında kültür pozitif bölgelerin sayısının kültür yapılan bölge sayısına oranı ile hesaplanmıştır; CI > 0.2 ise fungal kolonizasyon, CI ≥ 0.5 ise yoğun kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. CS değeri ise; total parenteral nütrisyon (TPN) (+0.908 puan), cerrahi (+0.997 puan), çok bölgede kolonizasyon (+1.112 puan) ve ciddi sepsis (+2.038 puan) bileşenleri dikkate alınarak tespit edilmiş; CS eşik değeri >2.5 olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda, 80 hastadan toplam 1009 kültür (ortalama: 13 kültür/hasta) alınmış, bunlardan 365 (%36.2)'inde maya üretmesi olmuştur. Buna göre, değerlendirilen 80 hastadan 68 (%85)'inin en az bir örneğinde maya üretmesi saptanmıştır. Kan kültürlerinin hiçbirinde mantar üretmesi gözlenmemiştir. Maya üretmesi olan 365 örneğin 184 (%50.4)'ünden *C.albicans*, 66 (%18)'sından *C.glabrata*, 42 (%11.5)'sinden *C.parapsilosis*, 12 (%3.3)'sinden *C.tropicalis*, üçünden (%0.8) *C.kefyr* ve birinden (%0.3) *C.krusei* izole edilmiş; altı (%1.6) örnekte diğer mayalar (3 *Saprochaete capitata*, 3 *Trichosporon* spp.) ve 51 (%13.9) örnekte birden fazla etken üremiştir. Maya kolonizasyonunun en fazla rektal sürüntü (%27.4), idrar (%23.3) ve boğaz sürüntüsü (%22.5) örneklerinde olduğu gözlenmiştir. CI değeri, hastaların %65 (52/80)'inde > 0.2 ve %25 (20/80)'inde ≥ 0.5 olarak; CS değeri ise hastaların sadece %2.5 (2/80)'inde > 2.5 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, fungal kolonizasyon (CI > 0.2) ile cinsiyet (p=0.032) ve yatış süresi (p=0.004) arasında; yoğun kolonizasyon (CI ≥ 0.5) ile cinsiyet (p=0.008) ve yaş (p=0.012) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Buna karşın, alta yatan hastalık varlığı, APACHE II skoru, Glasgow koma skalası, invazif girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bakteriyel enfeksiyon varlığı, hemodiyaliz, transfüzyon ve önceden hastanede yatış öyküsü ile *Candida* kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, fungal kolonizasyon ile *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis* ve *C.albicans/C.glabrata* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin bulunması (sırasıyla; p=0.001, p=0.002, p=0.008 ve p=0.028), *Candida* suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasının önemini vurgulamıştır. Hastalarımızda İK gelişmemesinin nedeni, *Candida* CI ve CS değerlerinin düşük olması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, İK gelişimi açısından yüksek risk altında olan yoğun bakım hastalarının, CI ve CS değerlerinin takip edilmesi yararlı olacaktır. Ancak verilerimizin, çok merkezli ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarla desteklenmesinin gerekli olduğu açıktır.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım ünitesi; *Candida* kolonizasyon indeksi; *Candida* skoru.

ABSTRACT

The colonization rate of *Candida* spp. reaches up to 80% in patients who reside in intensive care units (ICUs) more than a week, and the mean rate of development of invasive disease is 10% in colonized patients. Since invasive candidiasis (IC) in ICU patients presents with septic shock and high mortality rate, rapid diagnosis and treatment are crucial. The aim of this study was to assess the relationship between invasive infection and the determination of *Candida* colonization index (CI) and *Candida* score (CS) in patients admitted to ICU who are at high risk for IC and likely to benefit from early antifungal therapy. A total of 80 patients (34 female, 46 male; age range: 12-92 years, mean age: 69.57 ± 16.30) who were in ICU over seven days or longer of Anesthesia Department of Kayseri Education and Research Hospital between April, 2014 and July, 2015 were included in the study. None of the patients were neutropenic. After admission, throat, nose, skin (axillary region), urine, rectal swab and blood cultures have been collected weekly beginning from day zero. Isolation and identification of *Candida* strains were performed by using conventional mycological methods. CI was calculated as the ratio of the number of culture-positive distinct body sites (except blood culture) to the total number of body sites cultured. CI > 0.2 was considered as fungal colonization, while CI ≥ 0.5 as intensive colonization. CS value was calculated according to the components including total parenteral nutrition (TPN) (plus 0.908 points), surgery (plus 0.907 points), colonization in multiple areas (plus 1.112) and severe sepsis (plus 2.038 points), and cut-off value for CS was accepted as >2.5. In our study, overall 1009 cultures (mean: 13 cultures per patient) were taken from 80 patients, and yeast growth was detected in 365 (36.2%) of them. Accordingly, among 68 (85%) of 80 patients included, in at least one sample, yeast growth was determined. No yeast

growth was observed in the blood cultures. Of 365 yeast-positive cultures, *C. albicans* was isolated from 184 (50.4%), *C. glabrata* from 66 (18%), *C. parapsilosis* from 42 (11.5%), *C. tropicalis* from 12 (3.3%), *C. kefyr* from three (0.8%), and *C. krusei* from one (0.3%) samples, whereas six (1.6%) samples yielded other yeasts (3 *Saprochaete capitata*, 3 *Trichosporon* spp.) and 51 (13.9%) samples yielded multiple yeast growth. The highest colonization rates were detected in rectal swabs (27.4%), urine (23.3%) and throat (22.5%) samples. CI value was found as >0.2 in 65% (52/80), and ≥ 0.5 in 25% (20/80) of the patients, whereas CS value was >2.5 in only 2.5% (2/80) of the patients. In the statistical evaluation, significant correlations were found between fungal colonization (CI > 0.2) and gender ($p=0.032$) and length of stay in ICU ($p=0.004$), and between intensive colonization (CI ≥ 0.5) and gender ($p=0.008$) and age ($p=0.012$). However, the correlation between *Candida* colonization and the presence of underlying diseases, APACHE II score, Glasgow coma scale, invasive procedures, use of extended-spectrum antibiotics, presence of bacterial infections, haemodialysis, transfusion and history of previous hospitalization was not statistically significant. Our results have also indicated a statistically significant relationship between fungal colonization and the positivity of *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* and *C. albicans/C. glabrata* ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.008$ and $p=0.028$, respectively), emphasizing the importance of species-level identification of *Candida* isolates. The reason of lacking of IC development in our patients may be explained by their low CI and CS values. In conclusion, monitoring of ICU patients who are at high risk for IC in terms of CI and CS would be beneficial. However it is clear that our data need to be supported by multi-center and high-scale studies.

Keywords: Intensive care unit; *Candida* colonization index; *Candida* score.

GİRİŞ

Candida türleri, özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yaygın olarak hayatı tehdit eden enfeksiyon etkenleridir¹. *Candida* türleri içinde ilk sırada *C. albicans* yer almakla birlikte diğer *Candida* türlerinde de son zamanlarda artış gözlenmektedir². İnsan deri ve mukozasının normal flora üyesi olan kandidaların kolonizasyonu, endojen floranın değişimini takiben, bu bölgelerdeki aşırı çoğalma sonucu oluşur. YBÜ'nde yatan hastaların deri ve mukoza bütünlüğünün bozulduğu cerrahi operasyon, yaralar, entübasyon ya da damar kateterizasyonları gibi durumlarla beraber, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını da *Candida* kolonizasyona neden olmaktadır³. Yapılan çalışmalar, YBÜ'nde takip edilen hastaların yaklaşık %90'ının *Candida* türleri ile kolonize olduğunu göstermektedir⁴.

Cerrahi YBÜ'ndeki hastalarda fungal kolonizasyon yoğunluğunun saptanması için, Pittet ve arkadaşları⁵ tarafından, klinik olarak faydalı bir kolonizasyon indeksi hazırlanmıştır. Buna göre; bir hastada *Candida* kolonizasyonunun olmaması, *Candida* enfeksiyonunun gelişmeyeceğinin kesin göstergesidir⁵. YBÜ'nde bir haftadan fazla yatan hastalarda *Candida* kolonizasyonu %80'in üzerine çıkmaktadır^{6,7}. Bu yüksek orana rağmen, invazif kandidiyaz (İK) hastaların ortalama %10'unda gelişmektedir⁸. Yoğun bakım hastalarında İK tanısını koymak kolay değildir. Tanıda esas yöntem kan kültürü olmakla birlikte duyarlılık %30-50 arasındadır ve uzun süreli inkübasyon gerekmektedir⁹. Yoğun bakım hastalarında İK, septik şok ve yüksek mortalite ile seyrettiğinden erken antifungal tedavinin önemi açıktır^{10,11}. Bu çalışmada, İK gelişme riski yüksek olan ve erken antifungal tedaviden fayda görececek olan anestezi YBÜ'nde yatan hastalarda, *Candida* kolonizasyon indeksi (CI) ve *Candida* skoru (CS) belirlenerek, invazif enfeksiyonla CI ve CS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Örnekler

Çalışmaya, Nisan 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 7 gün ve daha uzun süre yatmış olan 80 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik tanısı, YBÜ'nde yatış süresi, Glasgow koma skoru (GCS), Apache II skoru, altta yatan hastalığı, kolonizasyon için risk faktörleri, YBÜ'ne kabulü sırasındaki fizik muayene ve laboratuvar bulguları hasta takip formlarına kaydedilerek incelendi. Risk faktörleri olarak; hastalarda travma, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünoşüpresif ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve kan transfüzyonu öyküsü, nötropeni varlığı, geçirilmiş batin operasyonu öyküsü, ek bakteriyel enfeksiyon varlığı, total parenteral nutrisyon (TPN) ile beslenme durumu ve invazif girişim (mekanik ventilasyon, santral kateter, mesane sondası, cerrahi diren) varlığı incelendi ve kaydedildi. YBÜ'ne yatıştan sonra her hastadan 0. gün ve daha sonra da periyodik olarak her hafta boğaz, burun, cilt (koltuk altı), idrar, rektal sürüntü ve kan kültürleri alındı. Boğaz, burun, cilt ve rektal sürüntü kültürleri için örnekler eküvyonla alındı. İdrar kültürü için hastada idrar sondası yoksa orta akım idrarı, mesane kateteri varsa kateterden idrar örneği toplandı. Hasta entübe ise derin trakeal aspirat kültürü, santral venöz kateteri varsa kateterden kan kültürü alındı.

Örneklerin Mikolojik Değerlendirmesi

Örnekler antibiyotikli (kloramfenikol) ve antibiyotiksiz Saboraud dekstroza (SDA) ekilerek 25°C'de ve antibiyotikli SDA'ya ekilerek 35-37°C'de 48 saat inkübe edildi. Üreyen maya kolonilerinin cins ve tür tayini; makroskopik ve mikroskopik görünümleri, germ tüp testi, sikloheksimide hassasiyetleri, nitrat redüksiyon testi, üre hidrolizi, karbonhidrat asimilasyon testi (API 20C AUX; bioMérieux, Fransa) uygulanarak ve CHROMagar (Oxoid, İngiltere)'a inoküle edilerek yapıldı¹².

Candida Kolonizasyon İndeksi (CI)

CI, kan kültürü dışında kültür pozitif bölgelerin sayısının, kültür yapılan bölge sayısına oranı ile hesaplandı. CI 0.2'yi geçtiğinde fungal kolonizasyon olarak değerlendirildi. CI ≥ 0.5 olması durumunda yoğun kolonizasyon olarak kabul edildi⁵.

Candida Skoru (CS)

CS bileşenlerini; TPN, cerrahi, çok bölgede kolonizasyon ve ciddi sepsis oluşturmaktaydı. Candida skoru; çok bölgede kolonizasyon (+ 1.112 puan), TPN (+0.908 puan), cerrahi (+0.997 puan) ve sepsis (+ 2.038 puan) olarak hesaplandı. CS için eşik değer > 2.5 olarak kabul edildi¹³.

İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., ABD) istatistik paket programında analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), medyan (min-mak) değerleri olarak verildi. Gruplar arası sayısal değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Ki-Kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın 34'ü kadın, 46'sı erkek olup, yaşları 12-92 (yaş ortalaması: 69.57 ± 16.30) yıl arasında değişmektedir. Hastaların hiçbirinde nötropeni gözlenmemiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	CI \leq 0.2 (n= 28)	CI $>$ 0.2 (n= 52)	P değeri	CI $<$ 0.5	CI \geq 0.5	P değeri
Cinsiyet, E/K	21/7	25/27	0.032*	40/20	6/14	0.008*
Yaş, yıl (aralık)	72 (12-84)	77 (19-92)	0.103	72 (12-92)	79 (48-91)	0.012*
Yatış süresi, gün (aralık)	8 (7-65)	13 (7-48)	0.004*	10.5 (7-65)	14 (7-46)	0.145
Apache II skoru (aralık)	18 (5-38)	19.5 (8-33)	0.237	18.5 (5-38)	20.5 (12-33)	0.214
Glasgow skoru (aralık)	9 (3-15)	10.5 (3-15)	0.075	9 (3-15)	11 (4-15)	0.362
Primer Tanı Sistemi (n)						
Kardiyovasküler	9	16	1.000	18	7	0.782
Gastrointestinal	0	1	1.000	0	1	0.250
Nörolojik	16	24	0.482	30	10	1.000
Renal	1	5	0.419	3	3	0.328
Solumum	10	31	0.060	28	13	0.200
Sepsis	0	1	1.000	1	0	1.000
Travma	2	3	1.000	8	1	0.437
Diğer	4	6	1.000	8	2	1.000
Altta yatan hastalık (n)						
KKY	3	9	0.526	8	14	0.720
Hipertansiyon	8	11	0.583	15	4	0.768
DM	5	15	0.417	15	5	1.000
KOAH	9	14	0.796	18	5	0.780
Batın operasyonu	1	4	0.653	2	3	0.097
KBY	1	2	1.000	2	1	1.000
Malignite	4	6	1.000	9	1	0.437
İnvazif girişimler (n)						
Üriner kateter	28	52	-	60	20	-
SVK	2	7	0.483	7	2	1.000
MV	16	21	0.167	31	6	0.122
Dren	0	4	0.292	3	1	1.000
TPN	0	1	1.000	1	0	1.000
Risk faktörleri (n)						
AB kullanımı	10	30	0.1	28	12	0.439
AB kullanım öyküsü	11	25	0.488	25	11	0.437
Ek bakteriyel enfeksiyon	0	1	1.000	0	1	0.250
Transfüzyon	2	7	0.483	7	2	1.000
Hemodiyaliz	1	2	1.000	2	1	1.000
Önceden hastaneye yatış	8	11	0.583	16	3	0.373

* İstatistiksel olarak anlamlıdır. CI: Candida kolonizasyon indeksi; E: Erkek; K: Kadın; KKY: Kronik kalp yetmezliği; DM: Diabetes mellitus; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; SVK: Santral venöz kateter; MV: Mekanik ventilasyon; TPN: Total parenteral nütrisyon; AB: Antibiyotik.

Çalışmamızda 80 hastadan toplam 1009 kültür (ortalama: 13 kültür/hasta) alınmış, bunlardan 365 (%36.2)'inde maya üremesi saptanmıştır. Hastaların %15 (12/80)'inde maya üremesi olmamış; 68 hastanın en az bir örneğinde maya üremesi tespit edilmiştir. Hiçbir hastanın kan kültüründe mantar üremesi görülmemiştir. Kültürler değerlendirildiğinde; maya kolonizasyonunun en fazla rektal sürüntü, idrar ve boğaz örneklerinde olduğu izlenmiştir (Tablo II). CI değeri, hastaların %65 (52/80)'inde > 0.2 ve %25 (20/80)'inde ≥ 0.5 olarak hesaplanmıştır. CS değeri ise, hastaların %2.5 (2/80)'inde > 2.5 ve %97.5 (78/80)'inde ≤ 2.5 olarak bulunmuştur. CS sadece 2 hastada > 2.5 olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır. $CI > 0.2$ ve $CI \geq 0.5$ olarak değerlendirildiğinde, CI ile cinsiyet arasında; $CI > 0.2$ olarak değerlendirildiğinde, CI ile yatış süresi arasında; $CI \geq 0.5$ olarak değerlendirildiğinde, CI ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo I).

İzole edilen mayaların türleri ve izole edildikleri bölgelere göre dağılımı Tablo II'de görülmektedir. Maya üremesi gözlenen 365 örneğin %50.4'ünde *C.albicans* saptanmış, ikinci sırayı *C.glabrata* (%18) almış ve örneklerin %13.9'unda birden fazla etken saptanmıştır (Tablo II).

Candida türlerinin CI ile ilişkisinin değerlendirilmesi Tablo III'de sunulmuştur. $CI > 0.2$ ve $CI \geq 0.5$ olarak değerlendirildiğinde; CI ile *C.albicans*, *C.glabrata* ve karışık etkenlerden *C.albicans/C.glabrata* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. $CI > 0.2$ olarak değerlendirildiğinde; CI ile *C.parapsilosis* arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (Tablo III). $CI > 0.2$ ve $CI \geq 0.5$ olarak değerlendirildiğinde ise, birden fazla bölgede kolonizasyon ile CI arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmiştir ($p = 0.000$ ve $p < 0.001$).

Tablo II. İzole edilen mantarların türleri ve izole edildikleri bölgelere göre dağılımı

İzolatlar	Boğaz	Burun	Cilt	İdrar	Rektal sürüntü	Trakeal aspirat	Toplam n (%)
<i>C.albicans</i>	45	24	9	42	54	10	184 (50.4)
<i>C.glabrata</i>	10	6	6	20	19	5	66 (18)
<i>C.parapsilosis</i>	15	9	5	10	1	2	42 (11.5)
<i>C.tropicalis</i>	1	5	3	1	-	2	12 (3.3)
<i>C.kefyr</i>	1	1	-	-	1	-	3 (0.8)
<i>C.krusei</i>	1	-	-	-	-	-	1 (0.3)
<i>Saprochaete capitata</i>	-	-	-	-	1	2	3 (0.8)
Trichosporon	-	-	-	3	-	-	3 (0.8)
Çoklu etken*	9	7	1	9	24	1	51 (13.9)
Toplam	82	52	24	85	100	22	365 (100)

Çoklu etken olarak; *C.albicans/C.glabrata*, *C.albicans/C.tropicalis*, *C.albicans/C.krusei*, *C.albicans/Trichosporon*, *C.albicans/Geotrichum*, *C.albicans/C.parapsilosis*, *C.albicans/C.norvogensis*, *C.parapsilosis/Saprochaete capitata*, *C.parapsilosis/C.glabrata*, *C.parapsilosis/C.krusei*, *C.parapsilosis/C.kefyr*, *C.glabrata/C.krusei*, *C.kefyr/C.glabrata*, *C.parapsilosis/C.albicans/C.glabrata*, *C.krusei/C.albicans/C.glabrata* ve *Trichosporon/C.krusei/C.parapsilosis* suşları saptanmıştır.

Tablo III. İzole edilen *Candida* türlerinin CI değerleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi

Türler	CI ≤ 0.2	CI > 0.2	P değeri	CI < 0.5	CI ≥ 0.5	P değeri
<i>C.albicans</i>	10	40	0.001*	31	19	<0.001*
<i>C.glabrata</i>	3	24	0.002*	16	11	0.029*
<i>C.parapsilosis</i>	1	16	0.008*	11	6	0.345
<i>C.albicans/C.glabrata</i>	0	10	0.028*	3	7	0.002*

* İstatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda *Candida* enfeksiyonları gün geçtikçe artmaktadır. *Candida* enfeksiyonları genellikle kolonizasyonu takiben ortaya çıktığından, hangi koşullarda kolonizasyon olabileceği ve kolonizasyon sonrası hangi durumlarda enfeksiyonun gelişebileceğini önceden belirlemek oldukça önemlidir¹⁴. Yapılan çalışmalarda, YBÜ'nde *Candida* kolonizasyon oranının %50-100 olduğu¹⁵⁻¹⁷ ve kolonize hastaların %3-25'inde invazif *Candida* enfeksiyonunun geliştiği bildirilmektedir^{18,19}. Sunulan bu çalışmada, anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %65 (52/80)'inde kolonizasyon indeksi (CI) > 0.2; %25 (20/80)'inde ise ≥ 0.5 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada, kolonize olan ve olmayan hastalar arasında; altta yatan hastalık APACHE II skoru ve Glasgow koma skalası yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p > 0.05; Tablo I). *Candida* kolonizasyonu ile ilişkili olabilecek invazif girişimler değerlendirildiğinde; kolonize olan hastaların önemli bir kısmında mekanik ventilasyon (MV), santral venöz kateter (SVK) ve üriner kateter uygulamasının olduğu rapor edilmiştir^{17,20}. Buna karşın Kautzy ve arkadaşları²¹, total parenteral nütrisyon (TPN), MV ve SVK gibi invazif girişimler ile CI arasında anlamlı ilişki bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da, invazif girişimlerle *Candida* kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo I). Ancak bizim hasta grubumuzda; dren, TPN ve SVK kullanılan hasta sayısının, diğer çalışmalara oranla daha az olduğu görülmektedir.

Geniş spektrumlu antibiyotik (GSA) tedavisi sonucunda gastrointestinal ve alt genital sistemde endojen bakteriyel flora baskılanmakta ve buna bağlı olarak florada fungal kolonizasyon ortaya çıkmaktadır²². Massou ve arkadaşları²⁰, YBÜ'nde CI ≥ 0.5 olan hastalarda GSA kullanımının daha fazla olduğunu; Kautzy ve arkadaşları²¹ da GSA kullanımı ile *Candida* kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, *Candida* kolonizasyonu olan hastalarda GSA kullanımının daha fazla olduğu görülmeyle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo I). Charles ve arkadaşları¹⁷, YBÜ'nde yatan hastalarda, invazif kandidiyaz gelişimini önlemek için antibiyotik kullanımının azaltılmasının faydalı olacağını vurgulamaktadır. Yine YBÜ'nde yapılan bir çalışmada, Massaeu ve arkadaşları²⁰, sekiz nötropenik hastanın yedisinde CI değerini ≥ 0.5 olarak bulmuş ve bu hastaların beşinde sistemik kandidiyaz geliştiğini bildirmiştir. Bizim hastalarımızın ise hiçbirisi nötropenik değildir ve bu durum hastalarda kandidemi gelişmemesinin bir nedeni olabilir.

Yoğun bakım ünitelerine kabul sırasında hastaların sadece %5-15'i *Candida* spp. ile kolonize iken; çeşitli risk faktörlerine maruziyet sonucunda bu oran %50-80'lere ulaşmaktadır¹¹. Yoğun bakımda yatış süresinin uzaması; invazif işlemler, deri ve mukoza bütünlüğün bozulması, bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığının artması ve antibiyotik kullanımında artış gibi *Candida* kolonizasyonunu kolaylaştıran pek çok faktörün de artışına neden olmaktadır^{11,14,23}. Çalışmamızda, YBÜ'nde yedi gün ve daha fazla süre yatan hastalar değerlendirilmiş; CI> 0.2 olan hastalarda, *Candida* kolonizasyonu ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.004; Tablo I). Yapılan diğer çalışmalarda da, benzer olarak, *Candida* kolonizasyonu/enfeksiyonu ile YBÜ'nde yatış sürelerinin uzaması arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmektedir^{5,11,13,23}. *Candida* kolonizasyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında, ayrıca, transfüzyon, hemodiyaliz ve daha önceden hastaneye yatış öyküsü de yer almaktadır^{3,14}. Bizim çalışmamızda, *Candida* kolonizasyonu ile antibiyotik kullanım öyküsü, ek bakteriyel enfeksiyon, hemodiyaliz, transfüzyon ve önceden hastaneye yatış öyküsü olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo I). Ancak bu risk faktörlerine sahip olan hasta sayısının az olduğu dikkate alınmalıdır.

Tran ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında, kadın hastalarda *Candida* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, *Candida* kolonizasyon indeksinin kadın hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (CI> 0.2 için p= 0.032, CI \geq 0.5 için p= 0.008; Tablo I). Yapılan çalışmalar, yaş ilerledikçe *Candida* spp. ile kolonizasyon ve invazif enfeksiyon riskinin arttığını göstermektedir^{14,25}. Bizim hastalarımızda, CI ile yaş arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (CI \geq 0.5 için p= 0.012; Tablo I).

Güneş ve arkadaşları²⁶ yaptıkları çalışmada, YBÜ'nde yatan hastaların %14'ünde CI değerini \geq 0.5 olarak saptamışlar ve hiçbir hastada kandidemiye rastlamamışlardır. Bir başka çalışmada ise, YBÜ'nde yatan hastaların %53'ünde CI \geq 0.5 olarak bulunmuş ve bunların %15'inde invazif kandidiyaz gelişmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda, 80 hastanın 52 (%65)'sinde CI > 0.2; 20 (%25)'sinde ise \geq 0.5 olarak belirlenmiş ve hastaların hiçbirinde kandidemi gelişmemiştir.

Yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan çalışmalarda, *Candida* kolonizasyonu en fazla boğaz, idrar ve rektal bölgelerde görülmektedir³. Benzer olarak bizim hastalarımızda da, maya kolonizasyonu en fazla rektal sürüntü (%27.4), idrar (%23.3) ve boğaz sürüntüsü (%22.5) örneklerinde tespit edilmiştir (Tablo II). Charles ve arkadaşları¹⁷, YBÜ'ndeki hastalarda *Candida* kolonizasyonunun sıklıkla birden fazla bölgede olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da CI değeri yüksek olan hastalarda, birden fazla bölgeden *Candida* spp. izole edilmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (CI> 0.2 için p= 0.000; CI \geq 0.5 için p< 0.001).

Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri arasında ilk sırayı halen *C.albicans* almaktadır. Massou ve arkadaşlarının²⁰ çalışmasında, YBÜ'nde yatan hastalardan *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.glabrata* izolasyon oranları sırasıyla, %25.6, %17 ve %11.5 olarak bildirilmiş; %27.6 oranında karışık *Candida* türü saptanmıştır. Global Antifungal Sürveyans

Çalışması²⁷'nin verilerine göre ise, altı yıldan uzun bir dönemde yapılan çalışmalarda, *C.albicans*'ın *Candida* türleri arasındaki dağılımı %10 oranında azalmasına rağmen, hala en sık izole edilen türdür. Bizim çalışmamızda değerlendirilen maya-pozitif 365 örnekten de en sık *C.albicans* (%50.4) izolasyonu yapılmış; bunu *C.glabrata* (%18) ve *C.parapsilosis* (%11.5) izlemiş ve örneklerin %13.9'unda karışık üreme tespit edilmiştir (Tablo II). Çalışma esnasında her bir maya kolonisinin tanımlanmış olması ve kromojenik agarın farklı kolonileri belirleyebilmesi, karışık *Candida* türlerinin fazla bulunmasının nedenini açıklayabilir. Çalışmalar arasındaki sonuçların farklı olması ise, demografik özellikler, sağlık bakım pratiğindeki uygulama farkları, hasta gruplarının değişkenliği ve altta yatan hastalıkların farklılığına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızın verileri, *Candida* kolonizasyon indeksi ile *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis* ve *C.albicans/C.glabrata* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olduğunu göstermektedir (Tablo III). Bu durum, *Candida* suşlarının tür düzeyinde tanımlanmasının önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda ek olarak hastane enfeksiyonu etkeni olabilen²⁸ *Trichosporon* spp. (n= 3) ve *Saprochaete capitata* (n= 3) suşları da izole edilmiş; ancak az oranda oldukları için fungal kolonizasyon indeksi değeri düşük bulunmuştur.

Candida skoru (CS), YBÜ'nde yatan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada Leon ve arkadaşları¹³ tarafından tanımlanmış ve eşik değeri > 2.5 olarak belirtilmiştir. Kautzy ve arkadaşlarının²¹ çalışmasında, CS < 2.5 olan hastaların hiçbirinde invazif kandidiyaz (İK) gelişmezken; CS ≥ 2.5 olan 17 hastanın beşinde İK ortaya çıkmıştır. Bizim hastalarımızın sadece %2.5 (2/80)'inde CS'nin > 2.5 olarak bulunması ve ayrıca hiçbir hastada nötropeninin olmaması, hastalarda İK gelişmemesinin nedenini açıklayabilir.

Fungal kolonizasyon İK gelişimi ile ilişkili olup, kolonize hastaların %3-25'inde invazif hastalık gelişmektedir^{18,19}. Mikrobiyolojik tanı yöntemlerindeki son gelişmelere rağmen, İK'nin erken tanısı problemlidir ve kültür pozitifliği enfeksiyonun geç döneminde saptanmaktadır. YBÜ hastalarında İK sonucunda yüksek mortalite ve septik şok görülmektedir^{10,11}. Bu durum hastaların CI ve CS ile takip edilerek, erken antifungal tedaviye başlanmasındaki önemini göstermektedir²¹. Sonuç olarak, çalışmamızda değerlendirilen hastaların *Candida* CI ve CS değerleri düşük olarak saptanmış; bu durumun İK gelişmesinin nedeni olabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın sınırlı kalmış bu yönü nedeniyle, sonuçlarımızın, çok merkezli ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarla desteklenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır. Mevcut literatür bilgisi eşliğinde, farklılık gösterebilecek *Candida* CI ve CS değerleri göz önüne alınarak, YBÜ'nde yatan hastaların *Candida* kolonizasyon indeksi ve *Candida* skoru açısından takip edilmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ascioğlu S, Rex JH, Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and haematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2001; 34(1): 7-14.
2. Çerikçioğlu N, Sancak B. Mantarların genel özellikleri ve tanı yöntemleri, s: 2391-8. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008, 3. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

3. Ergin F, Tülek NE, Yetkin MA, Bulut C, Oral B, Ertem GT. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2013; 47(2): 305-17.
4. Sandven P, Giercksky KE; NORGAS Group, and the Norwegian Yeast Study Group. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20(7): 475-81.
5. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220(6): 751-8.
6. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3(11): 685-702.
7. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302(21): 2323-9.
8. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. Intensive Care Med 2009; 35(1): 55-62.
9. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C; Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Crit Care 2010; 14(6): R222.
10. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al; Fungal Infection Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. Clin Infect Dis 2004; 38(3): 311-20.
11. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. Ann Intensive Care 2011; 1: 37.
12. McGowan KL. Specimen collection, transport, and processing: Mycology, pp: 1756-66. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2011, 10th ed. ASM Press, Washington.
13. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med 2006; 34(3): 730-7.
14. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU : how to approach, how to treat. Molecules 2014; 19(1): 1085-119.
15. Koç AN. Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri. *Candida* Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu, 21-22 Haziran 2002, Eskişehir. Kongre Kitabı, s: 3-29.
16. Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel FJ. Candidemia in the critically ill patient. Int J Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 2): S83-5.
17. Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med 2005; 31(3): 393-400.
18. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) 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.
19. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long- term patients at a multidisciplinary intensive care unit: *Candida* colonisation index, risk factors, treatment and outcome. Scand J Infect Dis 2008; 40(2): 145-53.
20. Massou S, Ahid S, Azendour H, et al. Systemic candidiasis in medical intensive care unit: analysis of risk factors and the contribution of colonization index. Pathol Biol (Paris) 2013; 61(3): 108-12.
21. Kautzky S, Staudinger T, Presterl E. Invasive *Candida* infections in patients of a medical intensive care unit: attempt of improving diagnosis by quantifying the colonization. Wien Klin Wochenschr 2015; 127(3-4): 132-42.
22. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, et al. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100(8): 925-8.

23. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(9): 663-70.
24. Tran LT, Auger P, Marchand R, Carrier M, Pelletier C. Epidemiological study of *Candida* spp. colonization in cardiovascular surgical patients. *Mycoses* 1997; 40(5-6): 169-73.
25. Malani AN, Psarros G, Malani PN, Kauffman CA. Is age a risk factor for *Candida glabrata* colonisation? *Mycoses* 2011; 54(6): 531-7.
26. Güneş İ, Aydın A, Kalkancı A, Kuştımur S. Yoğun bakım ünitelerinde *Candida* kolonizasyonunun değerlendirilmesinde kolonizasyon indeksinin kullanılması. *Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec* 2003; 2(1): 12-6.
27. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 5848-59.
28. Ulu-Kilic A, Atalay MA, Metan G, et al. *Saprochaete capitata* as an emerging fungus among patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2015; 58(8): 491-7.