

KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**EVALUATION OF PATIENTS WITH CANDIDEMIA**

Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN, Esra TANYEL, Barış ÇİÇEK, Nihat ÇANDIR, Necla TÜLEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Anahtar Sözcükler: Kandidemi, risk faktörleri**Keywords:** Candidemia, risk factors

Geliş: 28 Mayıs 2009

Kabul: 01 Temmuz 2009

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kandidemi hastalarındaki risk faktörlerini saptamak idi. Çalışmada, 1 Mayıs 2007-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kandidemi tanısı konan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmayı toplam 56 hasta oluşturdu. Hastalar iki gruba ayrıldı. Buna göre Grup 1 (n:24) *Candida albicans*'a bağlı infeksiyon gelişen hastalardan, Grup 2 (n:32) ise *C. albicans* dışı kandida türleri ile infeksiyon gelişen hastalardan oluştu. Her iki grup yaş, hastanede kalış süresi (Grup 1: 50±27.9 gün, Grup 2: 41±21.3 gün), idrar sondası (Grup 1: 33±26.5 gün, Grup 2: 26±20 gün) ve santral venöz kateter (SVK) (Grup 1: 32±31.2 gün, Grup 2: 28±20.3 gün) uygulanım süresi ve total parenteral nütrisyon (TPN) kullanım süresi (Grup 1: 30±30.7 gün, Grup 2: 27±18.6 gün) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Total parenteral nütrisyon kullanımı Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Grup 1: 21/24,%88; Grup 2: 23/32,%72; p:0.018). Diğer risk faktörlerinde anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak, çalışmada *C. albicans* ve *albicans* dışı kandida türleriyle gelişen fungemilerde TPN kullanımı dışında bir risk faktörü saptanmadı. Non-*albicans* türlerde gelişen infeksiyonların fazlalığı dikkat çekti.

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the risk factors for the development of candidemia. The patients with candidemia were assessed prospectively at the Ondokuz Mayıs University Hospital between 1 May and 31 December 2009. Fifty-six patients were enrolled in the study. The study population was divided into two groups as *Candida albicans* fungemia (Group 1, n:24) and non-*albicans candidemia* (Group 2, n:32). There was no statistically significant difference between both groups in terms of age, hospital stay (Group 1: 33±26.5 days, Group 2: 41±21.3 days), duration of urinary catheterization (Group 1: 50±27.9 days, Group 2: 26±20 days), duration of central venous catheterization (Group 1: 32±31.2 days, Group 2: 28±20.3 days) and duration of total parenteral nutrition (Group 1: 30±30.7 days, Group 2: 27±18.6 days). Nevertheless, total parenteral nutrition was significantly higher in Group 1 than in Group 2 (88% versus 72%, p: 0.018). There was not any statistical difference between both groups regarding other risk factors.

In conclusion, the study showed that total parenteral nutrition is the only risk factor candidemia caused by *C. albicans* as well as by non-*albicans Candida* species. The high incidence of candidemia caused by non-*albicans* strains was an important finding.

GİRİŞ

Candida türlerine bağlı gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında artışla beraber özellikle invazif kandidoz formunun mortalite ile ilişkili olması ve hastanede yatış süresini uzatması nedeniyle önemlidir (1-5). İnvazif fungal infeksiyonda kan kültüründe saptanan maya türü en sık *Candida albicans* olmakla beraber, son çalışmalarda *C. albicans* dışı *Candida* türlerinde, özellikle de *C. glabrata* ve *C. krusei*'de artış bildirilmiştir (6, 7). Son 20 yılda hastanede yatan hastaların hastalıklarının ciddiyetinde artış, yoğun invazif işlemlerin uygulanması ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların kullanımı, nozokomial fungal infeksiyonların insidansında artışa neden olmuştur (8, 9).

İnvazif kandidoz oluşmasında zeminde üç faktörün etkili olduğu bildirilmektedir. Bu faktörler; geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucunda aşırı çoğalma veya kolonizasyon, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ağır mukozit ve girişim, travma ya da uzun süreli kateterizasyon sonrası mukoza ve deri bütünlüğünde bozulmadır (10, 11).

Candida infeksiyonlarında risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması, cerrahi, organ transplantasyonu, prematüritelik, invazif girişimler (mekanik ventilasyon, hemodiyaliz, parenteral nütrisyon, üriner katetere varlığı) olarak tanımlanmıştır (12).

Bu çalışmada, *C. albicans*'a ve *albicans* dışı kandidalar (ADK)'a bağlı gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında olası risk faktörlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Mayıs 2007-31 Aralık 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve kan kültürlerinde kandida türleri izole edilen hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Kan kültüründe kandida türleri üreyen her hasta infeksiyon açısından değerlendirilerek hazırlanan formlara kaydedilmiştir. Kandidemi tanısı bir veya daha fazla kan kültüründe kandida türlerinden birinin üremesi ve infeksiyonun ilişkili klinik bulgu veya semptomlarının olması olarak tanımlanmıştır. İnfeksiyonun klinik bulguları ola-rak; ateşin 38°C ve üzerinde ya da 36°C 'nin altında olması, lökositoz ($>10\ 000/\text{mm}^3$) veya lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) varlığı, C-reaktif protein yüksekliği ($>5\ \text{mg/dl}$), sepsis ve/veya septik şok bulgularının olması ve tüm bu bulguların başka bir infeksiyon ile açıklanamaması olarak tanımlanmıştır. Risk faktörleri olarak hastanede kalış süresi, üriner kateter, santral venöz kateter kullanımı ve kullanım süreleri, total parenteral nütrisyon kullanımı ve süresi, malignite, Diabetes mellitus (DM) varlığı, steroid kullanımı, hastaneye yatış öyküsü olarak tanımlandı.

Mantar tanısı Merkez Mikoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Maya identifikasyonunda, germ tüpten, krom agardan ve türlerinin saptanmasında mini API sisteminden (bioMérieux) yararlanıldı.

İstatistik yöntemi: İstatistiksel analizde SPSS version 11.0 (SPSS Co. LEAD Techn., IL) kullanıldı. Demografik verilerin, hastanede kalış süresi, üriner kateter, santral venöz kateter kullanım süreleri, total parenteral nütrisyon kullanımı süresinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testinden yararlanılırken diğer risk faktörlerinin ve prognozun değerlendirilmesi, logistik regresyon analizi ile yapıldı. P değeri 0.05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

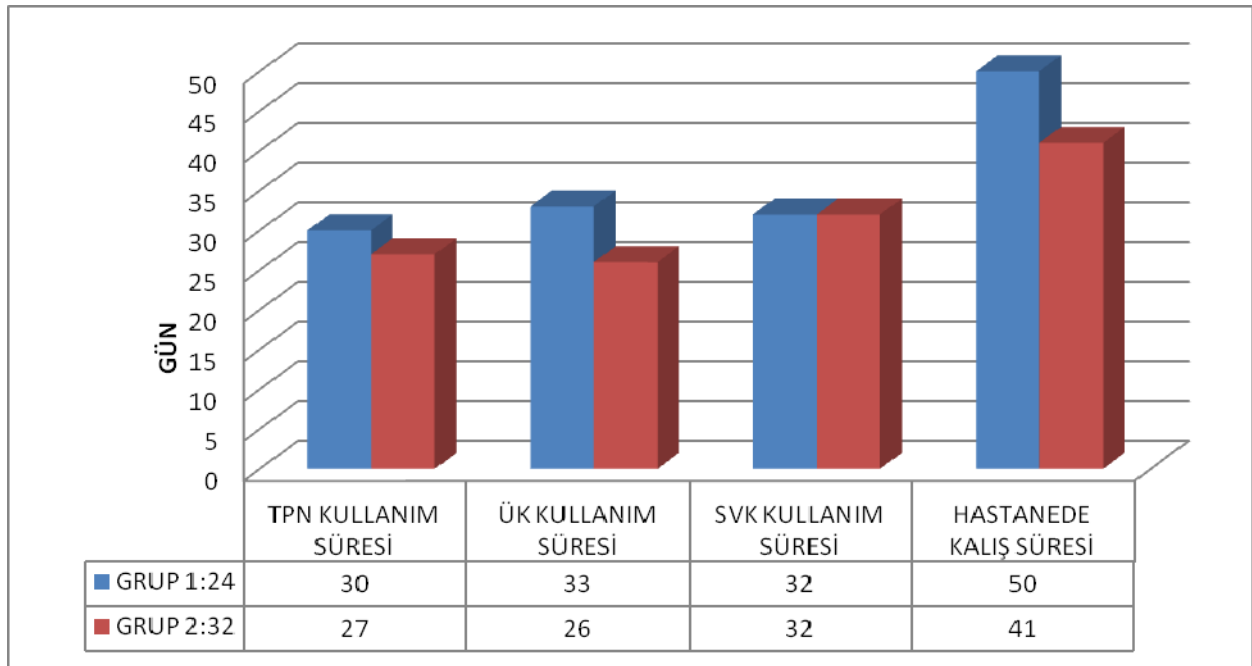
Çalışmayı toplam 56 hasta oluşturdu. Hastalar iki gruba ayrıldı. Buna göre Grup 1 (n:24) *C. albicans*'a bağlı infeksiyon gelişen hastalardan, Grup 2 (n:32) ise ADK türleri ile infeksiyon gelişen hastalardan oluştu. Grup 1'de yaş ortalaması 55 ± 19.8 , kadın hasta sayısı 11 (%46) iken, Grup 2'de yaş ortalaması 56 ± 18.4 ve kadın hasta sayısı 14 (%44) olarak saptandı. Hastaların yattığı klinikler ve aldığı tanılar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grup yaş, hastanede kalış süresi (Grup 1: 50 ± 27.9 gün, Grup 2: 41 ± 21.3 gün), idrar sondası (Grup 1: 33 ± 26.5 gün, Grup 2: 26 ± 20 gün) ve santral venöz kateter (SVK) (Grup 1: 32 ± 31.2 gün, Grup 2: 28 ± 20.3 gün) uygulanım süresi ve total parenteral nütrisyon (TPN) kullanım süresi (Grup 1: 30 ± 30.7 gün, Grup 2: 27 ± 18.6 gün) olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 1. Kandidemili hastaların yattığı klinikler, tanılar ve kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

	Grup 1 (n:24) n (%)	Grup 2 (n:32) n (%)
Yattığı klinikler		
• Dahili klinikler	15 (%62.5)	17 (%53)
• Cerrahi klinikler	9 (%37.5)	15 (%47)
Tanılar		
• Malignite	12 (%50)	16 (%50)
○ Hematolojik	1 (%4)	4 (%12.5)
○ Solit	11 (%46)	12 (%37.5)
• Travma	-	4 (%12)
• Pnömoni	4 (%17)	1 (%3)
• İKK	3 (%13)	5 (%17)
• Diğer*	5 (%20)	6 (%18)
Kullanılan antibiyotikler	Ortalama gün-kullanılan hasta sayısı	Ortalama gün-kullanılan hasta sayısı
• Karbapenemler	17 (20 hasta)	19 (23 hasta)
• Sefalosporinler	12 (18 hasta)	13 (6 hasta)
• Glikopeptidler	16 (8 hasta)	13 (18 hasta)
• Aminoglikozitler	14 (5 hasta)	20 (3 hasta)
• Kinolonlar	8 (5 hasta)	14 (3 hasta)
• Betalaktamaz kombinasyonları	10 (5 hasta)	12 (5 hasta)
• Kolistin	14 (1 hasta)	16 (2 hasta)

*Akut mezenter iskemi, glomerulonefrit, kostik madde yararlanması, Behçet hastalığı, Myastenia gravis



Şekil 1. Kandidemide risk faktörleri

Tablo 2. Kandidemide risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (n:24) Ortalama±SD (min-maks)	Grup 2 (n:32) Ortalama±SD (min-maks)	p*
Yaş (yıl)	55±19.8 (18-81)	56±18.4 (21-90)	0.875
Hastanede kalış süresi (gün)	50±27.9 (17-135)	41±21.3 (7-86)	0.236
Üriner kateter uygulama süresi (gün)	33±26.5 (7-84)	26±20 (3-70)	0.430
Santral kateter uygulama süresi (gün)	32±31.2 (3-130)	27±20.3 (4-65)	0.321
Total parenteral nütrisyon uygulama süresi (gün)	30±30.7 (2-130)	27±18.6 (4-63)	0.370

*Mann-Whitney U testi

Tablo 3. Kandidemide risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Risk faktörleri	Grup 1 (n:24) n (%)	Grup 2 (n:32) n (%)	p*	%95 Güven aralığı
Cinsiyet (K/E)			0.419	0.170-2.089
Malignite	12 (50)	14 (44)	0.939	0.268-3.385
Diabetes mellitus	2 (8)	6 (19)	0.321	0.388-17.882
Steroid kullanımı	8 (33)	7 (22)	0.104	0.067-1.289
TPN kullanımı	21 (88)	23 (72)	0.018	0.001-0.537
SVK kullanımı	18 (75)	24 (75)	0.174	0.474-62.000
ÜK kullanımı	18 (75)	28 (88)	0.226	0.521-15.814
Hastaneye yatış öyküsü	14 (58)	19 (59)	0.795	0.222-3.167
Kaybedilen hasta	12 (50)	21 (66)	0.137	0.096-1.381

*Logistik regresyon analizi, TPN: Total parenteral nütrisyon, SVK: Santral venöz kateter, ÜK: Üriner kateter

Total parenteral nütrisyon kullanımı Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Grup 1:21/24,%88; Grup 2:23/32,%72; p:0.018). Diğer risk faktörlerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 4. Üreyen *Candida* türlerinin dağılımı

	n (56)	%
<i>Candida albicans</i>	24	43
<i>Candida tropicalis</i>	14	25
<i>Candida parapsilosis</i>	10	18
<i>Candida glabrata</i>	5	9
<i>Candida kefyr</i>	2	3
<i>Candida krusei</i>	1	2

Altı hastaya (%11) antibiyotik kullanılmadığı olup (sadece Grup 2'de), en uzun süre kullanılan antibiyotik grubunun karbapenemler (Grup 1: ortalama 17/gün;

Grup 2: ortalama 19/gün) olduğu saptandı (Tablo 1). Grup 1'de hatsaların %50'si (12/24), Grup 2'de ise %66'sı (21/32) kaybedildi. Grup 2'yi oluşturan *C. albicans* dışı kandida türlerinin içinde en sık *C. tropicalis* (14/56, %25) saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kandidoz olgularında major etken *C. albicans* olmakla birlikte *C. albicans* dışı kandida türlerinde de son yıllarda belirgin bir artış bildirilmektedir (13). *Albicans* dışı kandidozlarda en sık saptanan kandida türü *C. glabrata* (%3-35) olup bunu sırasıyla *C. tropicalis*, *C. krusei* ve diğer kandida türleri izlemektedir (14). Kandidoz saptadığımız hastaların %43'ünü (24/56) *C. albicans* oluştururken, *albicans* dışı türler arasında en sık *C. tropicalis* (%25,14/56) saptanmıştır (Tablo 4).

Kandidoz gelişiminde etkisi olabilecek olası risk faktörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen kandidozdaki belirlenen risk faktörleri arasında geniş etki spektrumlu ve/veya uzun süreli antibiyotik kullanımı, TPN, SVK varlığı, geniş cerrahi uygulanması, renal yetmezlik, kortikosteroid kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması, persistan nötropeni, kandidüri veya birden çok bölgede maya kolonizasyonu, yanık ve hemodiyaliz sayılmaktadır (1, 15, 16).

Albicans dışı kandidemi infeksiyonlarının gelişiminde, *C. krusei* ve *C. glabrata* için azol profilaksisi, *C. tropicalis* için nötropeni, lösemi (17) ve kemik iliği transplantasyonu, *C. parapsilosis* için vücutta yabancı cisim, yenidoğan, ve hiperalimentasyon risk faktörü olarak tanımlanmıştır (17, 18). Cheng ve ark. (15) yaptıkları bir çalışmada, *C. albicans* ile ilişkili en önemli risk faktörlerini ileri yaş, yoğun bakımla ilişkili uygulamalar ve akut sepsis olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ADK'da ise kanser nedeniyle alınan kemoterapiye bağlı gelişen lökopeni ve trombositopeni olarak saptanmıştır (15).

Candida albicans ve ADK türleri ile oluşan kandidozdaki risk faktörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (19); steroid kullanımı, SVK varlığı ve kandidüri olması ADK için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada, *albicans* dışı kandidoz artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (19). Çalışmamızda TPN kullanımı *C. albicans* gelişen hastalarda ADK infeksiyonu gelişen hastalarla

karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek saptandı (21/24, %88; 23/32, %72; p=0.018). Diğer risk faktörlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3). Hafif-orta seyirli kandidozlu hastalarda üreyen maya türüne göre mortalite ilişkisinin incelendiği bir çalışmada her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken mortalite oranları %15 ila %35 arasında bildirilmektedir (18). Önceki çalışmalarda kandidozlu hastalardaki mortalite oranı %80'in üzerinde bildirilmekteydi. *Albicans* dışı kandidoz gelişen hastalarda mortalite oranı (21/32, %66) ADK gelişen hastalara (12/24, %50) göre yüksek bulundu (p>0.05).

Kandida infeksiyonları yalnızca patojenik kandida türleri ile ilişkili olmayıp konak defans mekanizmalarında yetersizlik ve altta yatan hastalığı olan hastaların komplikasyonları nedeniyle ortaya çıkmaktadır (20). Altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarda kandida infeksiyonlarının gelişme riski yüksek olmakla beraber kötü prognoz da bu durumla ilişkilidir. Her iki gruptaki hastalarda da malignite altta yatan hastalıkların %50'sini oluşturmaktaydı.

Sonuç olarak, bu çalışmada ADK türlerine bağlı gelişen kan dolaşımı infeksiyonlardaki artış ve bu infeksiyonlar seyirinde gelişen mortalitenin yükselmesine dikkat çekilmek amaçlanmıştır. *Albicans* dışı kandida infeksiyonlarında, risk faktörlerinin belirlenmesi ampirik tedaviyi oluşturmakta önem kazanmaktadır. Bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43.
2. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3489-92.
3. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5):1164-70.
4. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, et al. Prevalence susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9(5):411-8.
5. 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: 1298-302.
6. Hope W, Morton A, Eisen DP. Increase in prevalence of nosocomial non-*Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. *J Hosp Infect* 2002; 50: 56-65.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3551-7.
8. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-21.
9. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 287-91.
10. Akalin H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi. *ANKEM Derg* 2008; 22 (Ek 2): 270-4.
11. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 485-506.

12. **Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al.** 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: 177-86.
13. **Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, et al.** Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* **2002**; 45: 141-5.
14. **Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, et al.** Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* **2004**; 57: 8-13.
15. **Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, et al.** Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis* **2005**; 5: 22.
16. **Viudes A, Pemán J, Cantón E, et al.** Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**; 21: 767-74.
17. **Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al.** The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 352.
18. **Krcmery V, Barnes AJ.** Non-*albicans Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* **2002**; 50: 243-60.
19. **Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, et al.** *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* **2008**; 106: 523-9.
20. **Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD.** *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* **1999**; 12: 80-96.

İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
55139 SAMSUN
e-posta: nuriyef@omu.edu.tr