

Evaluation of Candidemia Cases

Meltem Avci (Corresponding author)

Usak University, Medicine Faculty,
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Usak, Turkey
E-mail: meltem.avci@usak.edu.tr

Serdar Gungor

Usak University, Medicine Faculty, Department of Microbiology, Usak, Turkey
E-mail: serdar.gungor@usak.edu.tr

H. Haydar Kutlu

Usak University, Medicine Faculty, Department of Microbiology, Usak, Turkey
E-mail: huseyin.kutlu@usak.edu.tr

Utku Eser

Usak University, Medicine Faculty, Department of Family Medicine, Usak, Turkey
E-mail: utku.eser@usak.edu.tr

Abstract

Systemic candida infections are becoming more important day by day. Candidemia is an important cause of morbidity and mortality in all critically ill patients, especially the immunocompromised group. In this study, we aimed to investigate the incidence, demographic data, risk factors, fungal species, antifungal susceptibilities and clinical results of patients with candidemia in our hospital. The patients diagnosed with candidemia in Uşak Education and Research Hospital between January 1, 2017, and December 31, 2018, were evaluated retrospectively. In the two-year period, 45 episodes of candidemia were detected in 45 patients. The mean age of the patients was 70.91 ± 13.44 and 23 (51%) of the patients were male. Candidemia incidences per 1000 patients admitted to the hospital and ICUs were determined as 0.47 and 3.67 respectively. The most common risk factors for the development of candidemia were the use of broad-spectrum antibiotics (93.3%), presence of urinary catheter (93.3%), total parenteral nutrition (80%), ICU admission (73.3%), mechanical ventilation and intubation (73.3%). Among the isolated *Candida* species, 31 (69%) were identified as *C. albicans*, while the others were non-albicans *Candida* strains. Three *C. albicans* strains were resistant to fluconazole and two showed decreased sensitivity. Two of the *C. glabrata* strains also had decreased sensitivity to fluconazole. The crude mortality rate associated with candidemia was 68.9%. When *C. albicans* and non-albicans *Candida* species were compared, in the *C. albicans* group patients older than 65 years and in the non-albicans *Candida* species group concurrent bacteremia were found to be statistically higher ($p < 0.05$). Early diagnosis and effective treatment of candidemia have a positive effect on mortality, morbidity and economic losses. Therefore, it is useful to perform candidemia surveillance for empirical antifungal therapy and necessary infection control measures.

Key Words: Candidemia, Incidence, *Candida* species, Risk factors, Antifungal susceptibility

DOI: 10.7176/JSTR/5-12-18

Kandidemi Olgularının Değerlendirilmesi

Özet

Sistemik kandida enfeksiyonları giderek artan bir öneme sahiptir. Kandidemi özellikle immün baskılı grup başta olmak üzere hastaneye yatan tüm kritik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, hastanemizde kandidemi insidansı, izlenen hastaların demografik verileri, risk faktörleri, izole edilen mantar türleri, antifungal duyarlılıkları ve klinik sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır. Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, 1 Ocak 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında kandidemi tanısı ile izlenen olgular geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. İki yıllık dönemde 45 hastada 45 kandidemi

atağı saptandı. Yaş ortalaması 70.91 ± 13.44 olup, 23 (%51)'ü erkekti. Kandidemi insidansı 1000 başvuru başına hastane geneli ve YBÜ için sırasıyla 0.47 ve 3.67 olarak bulundu. Kandidemi gelişimi açısından en sık görülen risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%93.3), idrar kateteri varlığı (%93.3), total parenteral nütrisyon kullanımı (%80), YBÜ'sinde yatış (%73.3), mekanik ventilasyon ve entübasyon uygulanması (%73.3) idi. İzole edilen *Candida* türlerinin 31 (%69)'i *C. albicans*, diğerleri *C. albicans* dışı *Candida* olarak belirlendi. Flukonazol için, *C. albicans* izolatlarında üç olguda direnç, iki olguda azalmış duyarlılık; *C. glabrata* izolatlarında iki olguda azalmış duyarlılık saptandı. Kandidemi ilişkili kaba mortalite oranı % 68.9 olarak bulundu. *C. albicans* ile *C. albicans* dışı *Candida* türleri bazı özellikler açısından karşılaştırıldığında; *C. albicans* grubunda 65 yaş ve üzeri hastalar, *Candida albicans* dışı *Candida* grubunda eş zamanlı bakteremi istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p < 0.05$). Kandidemide erken tanı ve etkin tedavi mortalite, morbidite ve ekonomik kayıplar üzerinde olumlu etki oluşturmaktadır. Bu nedenle kandidemi sürveyansının yapılması, ampirik antifungal tedavi ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınabilmesi için yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, İnsidans, *Candida* türleri, Risk faktörleri, Antifungal duyarlılık

1. Giriş

Kandidemi invazif kandida enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hastalık özellikle immün baskılı grup başta olmak üzere hastaneye yatan tüm kritik hastalarda önemli morbidite, mortalite ve tıbbi harcama nedenidir. Tanı ve tedavide daha iyi yönetim stratejileri oluşturulmasına rağmen, kandidemi özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünya için sorun teşkil eden enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Kandidemi epidemiyolojisi ile ilgili veriler esas olarak Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerden gelmektedir. Tüm dünyada kandidemi insidansı 100000 kişide 2-14 olgu arasında değişmektedir. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde ise, bu oran her 1000 hasta için 6.87'dir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014). *Candida* türleri hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü, Türkiye'de beşinci sırada rapor edilmektedir (Pappas, 2006; Avcı ve ark., 2012). Merkezden merkeze değişimle birlikte kandidemi olgularının çoğunluğundan *C. albicans* sorumludur (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Pappas, 2006; Yapar ve ark., 2006; Kurtaran ve ark., 2009; Yenigün-Koçak ve ark., 2011; Alp ve ark., 2015; Yeşilkaya ve ark., 2017). Ancak, son yıllarda tüm dünyada *C. albicans* dışı *Candida* türlerinde de artış olduğu gözlenmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Gülderen ve ark. 2010; Yapar ve ark., 2011; Kazak ve ark., 2014; Ulu Kilic ve ark., 2017). Ayrıca in vitro olarak bazı *C. albicans* dışı *Candida* türlerinde, flukonazole direnç veya azalmış duyarlılık saptanmaktadır (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Pfaller ve ark., 2005). Tüm bu nedenlerden dolayı her merkezin ampirik antifungal seçimi ve tedavi planlamasını, kendi hasta özelliklerine, risk faktörlerine, izole edilen *Candida* türlerine ve antifungal duyarlılık testlerine göre oluşturması gerektiği bildirilmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014). Türkiye'den tüm hastane bazında kandidemi insidansı, risk faktörleri, etken dağılımı, duyarlılık sonuçları ve mortalitenin birlikte incelendiği çalışma sayısı azdır (Yapar ve ark., 2006; Yeşilkaya ve ark., 2017; Kazak ve ark., 2014; Ulu Kilic ve ark., 2017). Bu çalışmada Türkiye'de bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kandidemi insidansı, hasta demografik verileri, risk faktörleri, izole edilen mantar türleri, antifungal duyarlılıkları, klinik sonuçlarının irdelenmesi ve bazı verilerin *C. albicans* ve non-albicans *Candida* (NAC) türleri arasında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Yöntemler

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 800 yatak kapasiteli, yılda ortalama 47.000 hastanın yatarak tedavi gördüğü, dahili ve cerrahi birimlerin yanı sıra yanık ve biri reanimasyon ünitesi olmak üzere toplam yedi YBÜ'si bulunan üçüncü basamak bir hastanedir. Çalışmaya, Ocak 2017 – Aralık 2018 yılları arasında hastanemiz dahili, cerrahi klinikleri ve YBÜ'nde yatarak izlenen ve kandidemi tanısı alan 18 yaş üstü erişkin hastalar dahil edildi. Hastalar mikrobiyoloji laboratuvar kayıtlarından belirlenerek, dosya kayıtlarından, hastane bilgi işlem sisteminden geriye dönük olarak incelendi ve veriler değerlendirilmek üzere ilgili formlara aktarıldı. Klinik belirti ve bulgular ile birlikte en az bir kan kültüründe *Candida* türünün izole edilmesi kandidemi olarak tanımlandı (Horan ve ark., 2008). Hastaneye yatışı takiben 48 saat veya daha sonra ortaya çıkan kandidemi hastane kaynaklı olarak kabul edildi (Horan ve ark., 2008). Aynı *Candida* türünün tekrarlayan kandidemi ataklarında, ilk atak değerlendirmeye alındı. Kandidemi insidansı: kandidemi atak sayısı/1000 hasta başvurusu ve kandidemi atak sayısı/10000 hasta günü formülleri kullanılarak hesaplandı.

Hasta yaşı, cinsiyeti, yatış tarihi ve nedeni, izlendiği klinik, hastanede ve YBÜ'nde yatış süresi, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler olay (SVO), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite gibi altta yatan hastalıklar, kandidemi başlangıcından

önce son 30 gün içinde santral venöz kateter, nazogastrik tüp, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, trakeostomi gibi invaziv işlemler, cerrahi operasyon, kan veya eritrosit transfüzyonu, total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, kanser kemoterapisi, steroid tedavisi, antibiyotik ve antifungal kullanımı, kanda ve diğer vücut bölgelerinde izole edilen mikroorganizmalar, duyarlılık paternleri, tedavide uygulanan antifungaller ve prognoz kaydedildi. Kan kültüründe *Candida* spp. üremesinden sonraki ilk 30 gün içinde gerçekleşen ölüm "kaba mortalite" olarak değerlendirildi.

Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 45 kan kültürü seti BACT/ALERT® 3D (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile beş gün inkübe edildi. Üreyen mantarların identifikasyonu ve antibiyogramı VITEK 2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. Antifungal duyarlılık sonuçları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" kriterlerine göre değerlendirildi.

Araştırma sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Kategorik özellik gösteren değişkenlerin arasındaki ilişkinin test edilmesi için χ^2 testi kullanıldı. Test sonucu $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

Çalışma, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan alınan 15.05.2019/karar no: 179-07 kayıtlı onay ile yapıldı.

3. Bulgular

İki yıllık dönemde 45 hastada 45 kandidemi atağı saptandı. Olguların yaş ortalaması 70.91 ± 13.44 olup 23 (% 51)'ü erkek, 22 (% 49)'si kadındı. Otuz üç (% 73.3)'ü YBÜ'nde, dokuz (% 20)'ü dahili ve üçü (% 6.7)'ü cerrahi kliniklerinde yatmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların kliniklere göre dağılımı

Klinik	Sayı (%)
Dahili YBÜ*	11 (24.4)
Anestezi ve Reanimasyon YBÜ	10 (22.2)
Nöroloji YBÜ	7 (15.5)
Palyatif Kliniği	6 (13.3)
Ortopedi Kliniği	2 (4.4)
Cerrahi YBÜ	2 (4.4)
Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	2 (4.4)
Diğer**	5 (11.1)

*YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

**Göğüs YBÜ, göğüs hastalıkları kliniği, kardiyoloji kliniği, iç hastalıkları kliniği ve genel cerrahi kliniği'nde birer hasta

Hastaneye yatan toplam hasta sayısı 94022, yatış gün sayısı 351675 idi. Hastane geneli için kandidemi insidansı 1000 hasta kabulüne göre 0.47, 10000 hasta gününe göre 1.27 olarak bulundu. Yoğun bakım ünitelerine yatan hasta sayısı 8980, yatış gün sayısı 41518 olup 1000 hasta kabulüne ve 10000 hasta gününe göre insidans sırasıyla, 3.67 ve 7.94 olarak saptandı.

C. albicans 31 (%69), *C. albicans* dışı *Candida* türleri 14 (%31) olguda bulundu (Tablo 2).

İzole edilen *Candida* türlerinde flusitozin, amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin ve mikafungin duyarlılığına bakıldı. Toplamda flukonazole %15.5, flusitozine %6.6 ve vorikonazole %4.4 direnç ya da azalmış duyarlılık saptandı. Amfoterisin B, kaspofungin ve mikafungine direnç görülmedi. *C. albicans* izolatlarında flukonazole üç olguda direnç, iki olguda azalmış duyarlılık; iki olguda vorikonazole direnç, bir olguda flusitozine azalmış duyarlılık saptandı. *C. glabrata* türlerinde iki izolatta flukonazole azalmış duyarlılık belirlendi.

Hastaneye yatış ile ilk olumlu kan kültürü arasındaki ortalama süre 25.8 gün (2-210 gün) idi. Kandidemi tanısı konulan hastaların 26 (%57.8)'si primer kan dolaşım enfeksiyonu, 19 (%42.2)'u sekonder kan

dolaşım enfeksiyonu olarak saptandı. Kandidemi gelişimi açısından en sık görülen risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%93.3), idrar kateteri varlığı (%93.3), TPN kullanımı (%80), YBÜ'sinde yatış (%73.3), mekanik ventilasyon ve entübasyon uygulanması (%73.3) olarak bulundu. Kandidemi ilişkili kaba mortalite oranı %68.9 olarak saptandı. *C. albicans* ile *C. albicans* dışı *Candida* türleri; yaş, cinsiyet, diğer risk faktörleri, antifungal duyarlılık ve mortalite açısından karşılaştırıldığında; *C. albicans* grubunda 65 yaş ve üzeri hastalar, *Candida albicans* dışı *Candida* grubunda ise eş zamanlı bakteremi oranı istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. *Candida* türlerinin dağılımı

Tür	Sayı (%)
<i>C. albicans</i>	31 (68.8)
<i>C. parapsilosis</i>	5 (11.1)
<i>C. tropicalis</i>	5 (11.1)
<i>C. glabrata</i>	2 (4.4)
<i>C. sphaerica</i>	1 (%2.2)
<i>C. utilis</i>	1 (%2.2)

Tablo 3. *C. albicans* ve *C. albicans* dışı Candida türleri saptanan olguların bazı özellikler açısından karşılaştırılması

Özellik	Total (n=45) Sayı (%)	<i>C. albicans</i> (n=31) Sayı (%)	<i>C. albicans</i> Dışı (n=14) Sayı (%)	p değeri
Cinsiyet (erkek)	23 (51.1)	17 (54.8)	6 (42.8)	0.45668789
Yaş (≥65)	33 (73.3)	26 (83.8)	7 (50)	0.01737593
Altta yatan durumlar				
Diabetes mellitus	28 (62.2)	18 (58)	10 (71.4)	0.3919125
Kardiyovasküler hastalık	28 (62.2)	17 (54.8)	11 (78.5)	0.12846138
Serebrovasküler olay	25 (55.5)	17 (54.8)	8 (57.1)	0.88477896
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	18 (40)	14 (45.2)	4 (28.5)	0.48082127
Böbrek yetmezliği	13 (28.8)	10 (32.2)	3 (21.4)	0.45790938
Malignite	11 (24.4)	9 (29)	2 (14.2)	0.28649914
Karaciğer yetmezliği	3 (6.6)	2 (6.4)	1 (7.1)	0.93332199
Travma	2 (4.4)	1 (3.2)	1 (7.1)	0.55524747
Yoğun bakım ünitesinde yatış	33 (73.3)	23 (74.1)	10 (71.4)	0.84544314
Yatış süresi (≥14 günden fazla)	26 (57.7)	17 (54.8)	9 (64.2)	0.5524198
İnvazif prosedürler				
Üriner kateter	42 (93.3)	29 (93.5)	13 (92.8)	0.93332199
Santral venöz kateter	16 (35.5)	10 (32.2)	6 (42.8)	0.49161026
Mekanik ventilasyon	33 (73.3)	23 (74.1)	10 (71.4)	0.84544314
Entübasyon	33 (73.3)	23 (74.1)	10 (71.4)	0.84544314
Trakeostomi	8 (17.7)	5 (16.1)	3 (21.4)	0.6671107
Major cerrahi	14 (31.1)	10 (32.2)	4 (28.5)	0.80492232
Hemodiyaliz	8 (17.7)	5 (16.1)	3 (21.4)	0.6671107
Medikal tedaviler				
Önceden antibiyotik kullanımı	42 (93.3)	30 (96.7)	12 (85.7)	0.16852673
Antibiyotik kombinasyonları (İki veya daha fazla)	24 (53.3)	18 (58)	6 (42.8)	0.34385653
Kan transfüzyonu	30 (66.6)	22 (70.9)	8 (57.1)	0.36256185
Total parenteral nütrisyon	36 (80)	25 (80.6)	11 (78.5)	0.87190032
Eş zamanlı bakteremi	7 (15.5)	2 (6.4)	5 (35.7)	0.01216267
Kandidüri	17 (37.7)	10 (32.2)	7 (50)	0.2556797
Antifungal ajanlara duyarlı hasta sayısı				
Flukonazol	38 (84.4)	26 (83.8)	12 (85.7)	0.87436706
Vorikonazol	43 (95.5)	29 (93.5)	14 (100)	0.33099528
Kaspofungin	45 (100)	31 (100)	14 (100)	1
Mikafungin	45 (100)	31 (100)	14 (100)	1
Flusitozin	44 (97.7)	30 (96.7)	14 (100)	0.49669075
Amfoterisin B	45 (100)	31 (100)	14 (100)	1
Mortalite	31 (68.8)	21 (67.7)	10 (71.4)	0.80492232

4. Tartışma

Son on yılda kandidemi insidansının tüm dünyada beş kat artış gösterdiği tahmin edilmektedir. Bu değerlerin gelişmekte olan ülkelerde 4-15 kat daha fazla olduğu kaydedilmektedir. Tüm dünyada kandidemi insidansı 100000 kişide 2-14 olgu arasında değişmektedir. Hastane bazlı yapılan çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde 1000 başvuru başına 0.026-4.2 olgu (Asya 0.026-4.2, Latin Amerika 1.01-2.63, Güney Afrika 0.28-0.36), gelişmiş ülkelerde 0.03-1.87 olgu (Amerika Birleşik Devletleri 0.03; Avrupa 0.32-1.19; Avustralya 2.41; İngiltere 1.87) arasında bildirilmektedir. Yoğun bakım birimlerinde, gelişmekte olan ülkelerde insidansın 1000 başvuru başına 2.2-41 olgu, gelişmiş ülkelerde 0.24-6.87 vaka olduğu rapor edilmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017). Türkiye verileri ise hastane geneli ve YBÜ için sırasıyla 0.56-5.1/1000 başvuru, 12.3-42.7/1000 başvuru şeklindedir. (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Yapar ve ark., 2006; Yeşilkaya ve ark., 2017; Kazak ve ark., 2014). Bu çalışmada kandidemi insidansı hastane genelinde 0.47/1000 hasta kabülü, YBÜ 'nde 3.67/1000 hasta kabülü olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ülkemizden bildirilen sonuçlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum hastanemizde kandidemi için yüksek risk grubunda olan hematolojik maligniteli, solid organ veya kemik iliği nakilli veya ağır gastrointestinal mukoza hasarı yapan kemoterapi alan hastaların bulunduğu ünitelerin olmamasına ve bazı hastanelere göre yanık ve YBÜ yatak sayısı azlığı ile açıklanabilir.

Candida türleri genellikle YBÜ'de mortalitesi yüksek olan kan dolaşımı ile ilgili enfeksiyonlara neden olmaktadır (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar ve ark., 2006; Kurtaran ve ark., 2009; Yeşilkaya ve ark., 2017; Gülderen ve ark. 2010). Farklı çalışmalarda erişkin hastaların %22-77.5'unun YBÜ'de yatırıldığı bildirilmektedir (Yapar ve ark., 2006; Papadimitriou-Olivgeris ve ark., 2019). Yakın zamanda ülkemizden yedi üniversite hastanesinin katılımıyla gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada (Işıkgöz Taşbakan ve ark., 2019) bildirilenlerden daha yüksek oranda (%78.9) YBÜ'ne yatış saptanmıştır. Bu çalışmada da önceki çalışmalarla uyumlu olarak kandidemi olgularının çoğunluğu YBÜ'de bulunmaktaydı.

C. albicans kandidemilerin çoğunluğundan sorumlu tür olma özelliğini halen korumaktadır (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014). Bununla birlikte bazı merkezlerde (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Horn ve ark., 2009) *albicans* dışı *Candida* türleri daha sık izole edilmektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004- 2008 yılları arasında yapılan çok merkezli çalışmada (Horn ve ark., 2009), 2019 kan dolaşımı izolatlarının %46'sı *C. albicans* iken, %54'ü *albicans* dışı *Candida*'lar olarak bulunmuş, *C. glabrata* %26, *C. parapsilosis* %16, *C. tropicalis* %8 ve *C. krusei* %3 oranlarında saptanmıştır. Türkiye'den Şubat 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında altı merkez tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında (Yapar ve ark., 2011) *C. albicans* %45.8, *C. tropicalis* %24, *C. parapsilosis* %14.5 ve *C. glabrata* %4.8 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada ise yurt dışı ve ülkemizden bildirilen bazı çalışmalara (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Pappas, 2006; Yapar ve ark., 2006; Kurtaran ve ark., 2009; Yenigün-Koçak ve ark., 2011; Alp ve ark., 2015; Yeşilkaya ve ark., 2017) benzer şekilde olguların büyük çoğunluğundan *C. albicans* izole edilmiştir. *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* ikinci olarak saptanmıştır ve ülkemizden bildirilen bazı çalışmalara (Yapar ve ark., 2006; Kurtaran ve ark., 2009; Yapar ve ark., 2011; Ulu Kilic ve ark., 2017) göre daha düşük bir oranda bulunmuştur. Tüm dünyada tür dağılımı açısından veriler arasında varyasyonların nedeni tam olarak anlaşılamamaktadır. Bu durumun coğrafik özellikler, hasta demografik ve klinik özellikleri, profilaksi ve tedavide farklı antibakteriyel ve antifungal tüketim stratejileri, sağlık bakımı ve enfeksiyon kontrol önlemleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Alp ve ark., 2015).

Kandidemi tedavisinde günümüze kadar en sık kullanılan antifungal güvenli ve ucuz bir ajan olan flukonazoldür. Ancak son yıllarda kılavuzlarının çoğunluğu ekinokandin kullanımı önermektedir. Ekinokandinlerin tercih edilme nedenleri; geniş spektrumlu ve sidal olmaları, biyofilme karşı etkinlikleri, ilaç etkileşimlerinin sınırlı olması ve klinik çalışmalarda flukonazol ve izavukonazole göre daha yüksek klinik performans göstermeleridir. Ayrıca başlangıç tedavide ekinokandin kullanımının sağkalım üzerinde önemli bir belirleyici faktör olduğu bildirilmektedir. Ekinokandinlerden azollere (flukonazol veya vorikonazol) geçiş, hasta stabil ve izolat azole duyarlı ise önerilmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Pappas ve ark.,2009). Bu çalışmada test edilen *Candida* izolatlarına karşı en aktif ajanlar, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B (duyarlılık oranı%100) olarak saptanmıştır. Bir çok çalışmanın (Kazak ve ark., 2014; Ulu Kilic ve ark., 2017; Mermutluoglu ve ark., 2016; Ababneh ve ark., 2017) aksine *C. albicans* izolatlarında flukonazole %16, vorikonazole %6.5 gibi yüksek oranlarda azalmış duyarlılık ve direnç görülmesi dikkat çekici bulunmuştur. Bu durum, hastanemizde gelişen kandidel enfeksiyonların başlangıç tedavisinde flukonazolun uygun bir ajan olmadığını, ilacın tedavi ve profilaksisinde antibiyotiklerde olduğu gibi uygunsuz kullanılmaması gerektiğini düşündürmüştür.

Kandidemi gelişimi için risk faktörleri; konak veya sağlık bakımıyla ilişkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hastalık kazanımında en duyarlı konaklar uç yaştaki kişilerdir. Kandidemi için yüksek

risk taşıyan komorbiditeler; akut nekrotizan pankreatit, hematolojik ve solid organ maligniteler, nötropeni ($<500 / \text{mm}^3$), kötüleşen klinik durum, kronik böbrek yetmezliği ve önceki kandidemi atakları olarak bildirilmektedir. Sağlık bakımıyla ilişkili faktörler; yakın zamanda geçirilmiş operasyon (özellikle abdominal), solid organ nakli, hemodiyaliz, yedi günden fazla YBÜ'nde kalma, mekanik ventilasyon, santral vasküler kateter kullanımı, TPN, idrar sondası, glukokortikoidler, antimikrobiyal ajan kullanımı ve kemoterapi olarak rapor edilmektedir (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014). Ayrıca bazı çalışmalarda (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014) flukonazol tedavi süresi, önceden antifungal tedavi uygulanması, intravenöz ilaç kullanımı, çoklu bölgede kandida kolonizasyon indeksinin >0.5 veya düzeltilmiş kolonizasyon indeksinin >0.4 olması ve kandidüri diğer önemli risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Bu çalışmada ileri yaş, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler olay en sık saptanan konak-ilişkili faktörlerdi. Olguların çoğu uzun süredir YBÜ'de takip edilen, hastane veya YBÜ yatışından itibaren geniş spektrumlu- kombine antibiyotik tedavisi alan, TPN verilen, uzun süreli idrar kateteri bulunan, mekanik ventilasyon ve entübasyon uygulanan bireylerdi. Bazı çalışmaların (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014; Alp ve ark., 2015; Ulu Kilic ve ark., 2017) tersine, nötropeni, steroid tedavisi, hematolojik malignite, solid organ ve kemik iliği nakli veya HIV enfeksiyonu gibi bildirilen risk faktörleri yoktu.

Belirli kandida türleriyle gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (Kaur ve Chakrabarti, 2017; Yapar, 2014). Özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei* için, santral venöz kateter kullanım süresi, profilaktik veya tedavi amaçlı flukonazol kullanımı, flukonazole temas süresi, gastrointestinal cerrahi, ileri yaş, intravenöz ilaç kullanımı, glukokortikoid tedavisi ve kandidüri, *C. parapsilosis* için, genç yaş, öncesinde ekinokandin kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinde yetersizlik önemli faktörler olarak bildirilmiştir (Yapar, 2014). Prospektif kohort olarak gerçekleştirilen ve nötropenik olmayan kritik hastalarda *C. glabrata* fungemisinin erken tahmin edilmesinin araştırıldığı çalışmada (Cohen ve ark., 2010) bağımsız risk faktörleri, yaş >60 yıl, yakın zamanda geçirilmiş abdominal cerrahi, YBÜ başvurusundan sonra ilk pozitif kan kültürünün yedi gün ve altında olması, yakın zamanda sefalosporin kullanımı, solid tümör, diabetes mellitus yokluğu olarak saptanmıştır. Ülkemizde 83 kandidemi olgusunun 221 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada (Yapar ve ark., 2011) multivaryant analiz sonuçlarına göre *C. albicans* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri, TPN, nötropeni, cerrahi prosedürler; *C. albicans* dışı *Candida* türleri için TPN, önceden antibiyotik kullanımı ve üreter kateter bulunması olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada bazı hasta özelliklerinin *C. albicans* ve *C. albicans* dışı *Candida* türü üremesi üzerine olan etkisi tek değişkenli analizle değerlendirildiğinde, *C. albicans* dışı *Candida*'ların eş zamanlı bakteremili, *C. albicans*'ın ise 65 yaş ve üzeri hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında kaba mortalite %40-75 oranları arasında değişmektedir (Ayhan M ve ark., 2019). Bu çalışmada saptanan kaba mortalite oranı %68.9'dur. Bu sonuç literatürde belirtilen değerler arasındadır. İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleri; YBÜ'de yatma, kandidemi atağı sırasında sepsis varlığı, etkenin *C. albicans* olması, antifungal tedavide gecikme, yetersiz flukonazol dozu, ekinokandin-dirençli *C. glabrata*, *C. parapsilosis* veya *C. tropicalis* suşu ile enfeksiyon, hastanın septik şokta olması, enfeksiyon kaynak kontrolünde gecikme (santral venöz kateterin çıkartılmaması vb.), total parenteral beslenme, eritrosit transfüzyonu, mekanik ventilasyon, metastaz yapmış solid tümör, evre 4 konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, yüksek APACHE II skoru, ileri yaş ve immünyüpresif tedavidir (Gülderen ve ark. 2010; Ababneh ve ark., 2017; Labelle ve ark., 2008; Leroy ve ark., 2009; Kollef ve ark., 2012). Kötü prognozla ilişkili belirtilen risk faktörlerinin çoğunun kaybedilen olgularımızda da mevcut olduğu görüldü.

Sonuç olarak hastanemizde kandidemi insidansı bazı merkezlere göre daha düşük bulunmuş, *C. albicans* dışı *Candida* türleri daha az saptanmıştır. Ancak, hasta profilinin zamanla değişmesiyle *Candida* türlerinin dağılımı değişebilir. Ayrıca dirençli suşların artmasıyla mortalite oranları zamanla artabilir. Bu durum tedavi protokollerini etkileyebilir. Kandidemi gelişimini ve mortaliteyi etkileyen bazı risk faktörlerini kontrol etmek mümkündür. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titiz bir şekilde uygulanması ve benzer çalışmalarla değişen epidemiyolojik verilerin takibi, kandidemi olgularında tedavi sonuçlarının başarılı olmasına yol açacaktır.

Kaynaklar

Ababneh, M.A., Abu-Bdair, O.A., Mhaidat, N.M., Almomani, B.A., (2017). "Characteristics and clinical outcomes of patients with *Candida* bloodstream infections in a tertiary care hospital in Jordan". *J Infect Dev Ctries*, 11: 861-867.

- Alp, S., Arikan-Akdagli, S., Gulmez, D., Ascioğlu, S., Uzun, O., Akova, M., (2015). "Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010". *Mycoses*, 58: 498-505.
- Avcı, M., Ozgenc, O., Coskuner, S.A., Olut, A.I., (2012). "Hospital acquired infections (HAI) in the elderly: Comparison with the younger patients". *Arch Gerontol Geriatr*, 54: 247-250.
- Ayhan, M., Birengel, M.S., Yılmaz, G., Coşkun, B., Sarıcaoğlu, E.M., (2019). "Evaluation of risk factors for *Candida* colonization and infection in non-neutropenic intensive care patients". *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 39: 251-257.
- Cohen, Y., Karoubi, P., Adrie, C., Gauzit, R., Marsepoil, T., Zarka, D., Clec'h, C., (2010). "Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients". *Crit Care Med*, 38: 826-830.
- Erdem, I., Oguzoglu, N., Ozturk, Engin, D., Ozgultekin, A., Inan, A.S., Ceran, N., Kaya, F., Genc, I., Goktas, P., (2010). "Incidence, etiology and risk factors associated with mortality of nosocomial candidaemia in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey". *Med Clin Pract*, 19: 463-467.
- Gülderen, E., Akıncı, E., Öngürü, P., Bodur, H., (2010). "Kandidemi gelişen hastalarda mortalite risk faktörleri: prospektif olgu-kontrollü çalışma". *FLORA*, 15: 59-67.
- Horan, T.C., Andrus, M., Dudeck, M.A., (2008). "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*, 36: 309-332.
- Horn, D.L., Neofytos, D., Anaissie, E.J., Fishman, J.A., Steinbach, W.J., Olyaei, A.J., Marr, K.A., Pfaller, M.A., Chang, C.H., Webster, K.M., (2009). "Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry". *Clin Infect Dis*, 48:1695 -1703.
- Işıkgöz, Taşbakan, M., Eren-Kutsoylu, O., Pullukçu, H., Sayın-Kutlu, S., Öztürk, B., Kaya, O., Turhan, Ö., Şenol, Akat, Ş. Alp, Çavuş, S., Kutlu, M., Mermut G., Metin D.M., Özhak, B., Ergin Ç., Çetin Ç.B., Ertuğrul M.B., Avkan, Oğuz, V., Yapar N., (2019). "İnvaziv kandida infeksiyonlarında anidulafungin kullanımının çok merkezli analizi". *FLORA*, 24:136-142.
- Kaur, H., Chakrabarti, A., (2017). "Strategies to reduce mortality in adult and neonatal candidemia in developing countries". *J Fungi*, 3: 41.
- Kazak, E., Akın, H., Ener, B., Sığırlı, D., Özkan, Ö., Gürcüoğlu, E., Yılmaz, E., Celebi, S., Akcaglar, S., Akalın H., (2014). "An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital". *Mycoses*, 57:623-629.
- Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J.A., Kumar A., (2012). "Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control". *Clin Infect Dis*, 54: 1739-1746.
- Kurtaran, B., İnal, A.S., Candevir, A., Kibar, F., Taşova, Y., Seydaoğlu, G., Saltoğlu, N., Aksu H.S.Z., (2009). "Nozokomiyal kandida infeksiyonları: mikrobiyolojik ve klinik özellikleri". *FLORA*, 14: 58-66.
- Labelle, A.J., Micek, S.T., Roubinian, N., Kollef, M.H., (2008). "Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections". *Crit Care Med*, 36: 2967 -2972.
- Leroy, O., Gangneux, J.P., Montravers, P., Mira, J.P., Gouin, F., Sollet, J.P., Carlet, J., Reynes, J., Rosenheim, M., Regnier, B., Lortholary, O.; AmarCand Study Group., (2009). "Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a

- multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) ". *Crit Care Med*, 37:1612 - 1618.
- Mermetluoglu, C., Deveci, O., Dayan, S., Aslan, E., Bozkurt, F., Tekin, R., (2016). "Antifungal susceptibility and risk factors in patients with candidemia". *Eurasian J Med*, 48: 199-203.
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Spiliopoulou, A., Kolonitsiou, F., Bartzavali, C., Lambropoulou, A., Xaplanteri, P., Anastassiou, E.D., Marangos, M., Spiliopoulou, I., Christofidou, M., (2019) "Increasing incidence of candidaemia and shifting epidemiology in favor of *Candida non-albicans* in a 9-year period (2009-2017) in a university Greek hospital". *Infection*, 47:209-216.
- Pappas, P.G., (2006). "Invasive candidiasis". *Infect Dis Clin N Am*, 20: 485–506.
- Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D., Benjamin, D.K. J.r., Calandra, T.F., Edwards, J.E. J.r., Filler, S.G., Fisher, J.F., Kullberg, B.J., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A.C., Rex, J.H., Walsh, T.J., Sobel, J.D.; Infectious Diseases Society of America., (2009). " Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society Of America". *Clin Infect Dis*, 48:503–535.
- Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Rinaldi, M.G., Barnes, R., Hu, B., Veselov, A.V., Tiraboschi, N., Nagy, E., Gibbs, D.L., (2005). "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*, 43:5848-5859.
- Ulu, Kilic, A., Alp, E., Cevahir, F., Ture, Z., Yozgat, N., (2017). "Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country". *Mycoses*, 60: 198-203.
- Yapar, N., Uysal, U., Yucesoy, M., Cakir, N., Yuce, A., (2006). "Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital". *Mycoses*, 49:134-138.
- Yapar, N., Pullukcu, H., Avkan-Oguz, V., Sayin-Kutlu, S., Ertugrul, B., Sacar, S., Cetin, B., Kaya, O., (2011). "Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study". *Medical Mycology*, 49: 26–31.
- Yapar, N., (2014). "Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis". *Ther Clin Risk Manag*, 10: 95-105.
- Yenigün, Koçak B., Kuloğlu, F., Doğan, Çelik, A., Akata, F., (2011). "Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi". *Mikrobiyol Bul*, 45:489-503.
- Yeşilkaya, A., Azap, Ö., Aydın, M., Akçıl, Ok, M., (2017). "Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014". *Mycoses*, 60:433-439.