Araştırma Makalesi/Original Article
Makale Dili "Türkçe"/Article Language "Turkish"
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-albicans *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin irdelenmesi *

Evaluation of risk factors in candidemias caused by *Candida albicans* and non-albicans *Candida* species, isolated from the blood cultures for three years period in our hospital

Hikmet Eda ALIŞKAN[1], Emine Duygu BOZKIRLI[1], Şule ÇOLAKOĞLU[1], Müge DEMİRBİLEK[1]

ÖZET

Amaç: *Candida* türlerinin etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonları, hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedenlerden biridir. Fungusların etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonları içerisinde en sık *Candida* türleri izole edilmektedir. *Candida* türlerinden *C. albicans* (CA)'ların yanı sıra non-albicans *Candida* (NAC) türlerinin prevelansı giderek artmaktadır. Çalışmamızda; üç yıllık süreçte, pediatrik ve erişkin yaş grubundaki hastaların kan kültüründe CA ve NAC türlerinin etken olarak izole edildiği kandidemilerdeki risk faktörlerini belirlemek ve iki türün etken olduğu hastaları karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Kandidemi şüpheli hastalardan kan kültürü için alınan örnekler BACTEC Aerobik/F şişesine inoküle edilmiş ve BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Maryland, USA) cihazına yerleştirilmiştir. Pozitif üreme alarmı veren kan kültürü şişeleri çıkarılarak %5 koyun kanlı ve çikolata agar içeren besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Üreyen maya kolonilerine Germ tüp testi yapılmıştır. Germ tüp testi negatif olan kolonilerin, API 20C AUX (bioMérieux, Fransa) kitleri ile tür düzeyinde tanımlamaları yapılmıştır.

ABSTRACT

Objective: Bloodstream infections caused by *Candida* species are one of the most important cause that increase morbidity and mortality in hospitalized patients. Among the bloodstream infections caused by fungi, *Candida* species are the most frequently isolated ones. In addition to *C. albicans* (CA) from *Candida* species the prevalence of non-albicans *Candida* (NAC) species is gradually increasing. In our study, it was aimed to determine risk factors in candidemias caused by CA and NAC species isolated from the blood culture of the pediatric and adult patients for 3 years period and to compare patients having candidemias caused by the two species.

Method: Samples taken from the candidemia suspected patients for blood culture were inoculated into BACTEC Aerobik/F bottles and placed into the automated system BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Maryland, USA). The blood culture that signalized a positive growth alarm were subcultured on the 5% sheep blood and chocolate agars. Germ tube test was performed on isolated yeast colonies. The identification of germ tube test negative colonies were done according to the level of species with the use of API 20C AUX

* Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA10/190) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu ile desteklenmiştir.

[1] Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Hikmet Eda ALIŞKAN
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ANKARA
Tel : +90 322 327 27 27 E-posta / E-mail : ealiskan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.04.2015
Kabul Tarihi / Accepted : 28.10.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.49369

Alışkan HA, Bozkırlı ED, Çolakoğlu Ş, Demirbilek M. Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-albicans *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin irdelenmesi.Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(1): 15-24 .

Germ tüp testi pozitif olan izolatlar CA olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Kan kültüründe *Candida* üremesi olan 163 hastanın 100 (%61,3)'ü 0-17 yaş aralığında, 63 (%38,4)'ü >17 yaş, 86 (%52,7)'sının erkek ve 77 (%47,2)'sinin kadın olduğu görülmüştür. Toplam 163 hastanın 150'sinin enfeksiyon kaynağının hastane kökenli olduğu, 13'ünün ise toplumdan edinilmiş olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 79 (%48,5)'unda CA, 84 (%51,5)'ünde NAC izole edilmiştir. NAC türlerinin dağılımına baktığımızda, *C. parapsilosis* 54 adet (%32,9), *C. tropicalis* 10 adet (%6,1), *C. famata* 10 adet (%6,1), *C. glabrata* beş adet (%3,0) ve diğerleri (*C. pelliculosa*, *C. crusei* ve *C. norvogensis*) beş adet (%3,0) olduğu görülmüştür.

Sonuç: Kan kültüründe *Candida* türlerinin üremesi olarak tanımlanan kandidemi gelişimi için total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, santral venöz kateter varlığı, altta yatan hastalıklardan özellikle malignite ve yanıklı hastaların yanı sıra öncesinde kullanılan antibiyotik tedavisi risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bunlara ek olarak kandidemi öncesinde ampirik kullanılan antifungal ilaç tedavisi ($p<0,05$) ve uygulanan yanık cerrahileri, örneğin; yanık dokusunun erken dönemde çıkarılması, nekrotik dokunun debritmanı ve cilde uygulanan greftleme, NAC türlerin etken olduğu kandidemilerde artmış risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, *C. albicans*, non-albicans *Candida*, risk faktörleri

(bioMérieux, France) kit. Germ tube test positive isolates were identified as albicans *Candida albicans*.

Results: It was observed that, from the total of 163 patients having Candida isolated from their blood culture 100 (61.3%) of them were between 0-17 years of age range, 63 (38.4%) were > 17 years of age, 86 (52.7%) male and 77 (47.2%) were female. It was determined that out of 163 patients, 150 episodes were nosocomial infections and 13 episodes were community aqcuired infections. CA was isolated from 79 (48.5%) of the patients, whereas NAC were isolated from 84 (51.5%). When we look through the distribution of non-albicans *Candida* species, it was observed that *C. parapsilosis* were 54 (32.9%), *C. tropicalis* were 10 (6.1%), *C. famata* were 10 (6.1%),*C. glabrata* were 5 (3.0%) and others (*C. pelliculosa*, *C. crusei* and *C. norvogensis*) were 5 (3.0%).

Conclusion: For candidemia which was diagnosed with the growth of *Candida* species in blood culture, total parenteral nutrition (TPN) usage, presence of central venous catheter, underlying diseseases especially malignancy and burns and previous antibiotics treatment were determined as the risk factors for candidemia. Additionally before candidemia empiric antifungal treatment ($p<0.05$) and burn surgery, for example: early surgical excision of burned tissue, with debridement of necrotic tissue and grafting of skin, were evaluated as the increased risk factors of candidemias caused by NAC species.

Key Words: Candidemia, *C. albicans*, non-albicans *Candida*, risk factors

GİRİŞ

Fungusların etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonları içerisinde en sık *Candida* türleri izole edilmektedir. *Candida* türlerinin etken olduğu invaziv enfeksiyonlar içerisinde kan dolaşım enfeksiyonları, hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedenlerden biridir. Özellikle kemoterapi ve diğer immünsüpressif tedavi alan hasta sayılarının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları ile son yirmi yılda *Candida* türlerinin etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı giderek artmaktadır (1). *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlar, hastane kökenli, enfeksiyonlar arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü

sıklıkta yer almakta olup, fatalite oranları %29-76 aralığında bildirilmektedir (2-4). *Candida* türlerinden *C. albicans* (CA)'ların yanı sıra non albicans *Candida* (NAC) türlerinin prevelansı giderek artmaktadır (5).

Kandidemi gelişen hastalarda santral venöz kateter varlığı, antibiyotik tedavisi, önceden uygulanan cerrahi girişimler, özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi, TPN verilmesi, *Candida* türlerinin kolonizasyonu, nötropeni varlığı, steroid kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi kandidemi ilişkili mortalite için bilinen risk faktörleridir (6-8).

Çalışmamızda; 1 Ocak 2008 - 31 Aralık 2010 döneminde pediatrik ve erişkin yaş grubundaki hastalarda gelişen, kan kültüründe CA ve NAC türlerinin etken olarak izole edildiği kandidemilerdeki risk faktörlerini belirlemek ve etken olduğu hastaları karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2008 - Aralık 2010 döneminde yapılmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü hastane yaklaşık 550 yatak kapasiteli, pediatrik ve erişkin cerrahi, kroner, dahiliye, nöroloji ve iki adet yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve yataklı servislerden oluşmaktadır. Hastanemizdeki yatan hastalar içerisinde, 0-92 yaş aralığında olan ve kan kültüründe *Candida* türlerinin izole edildiği 163 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Bir hastadan alınan kan kültürleri içerisinde izole edilen etken aynı ise tek bir üreme dikkate alınmıştır, birden fazla etkenin izole edildiği üremeler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Kan kültüründe en az bir kez *Candida* türü izole edilmesi halinde kandidemi olarak tanımlanmıştır. Kan kültüründe *Candida* türü izole edilen hastalar CA ve NAC'nın etken olduğu iki gruba ayrılmıştır. CA ve NAC türlerinin ürediği hastalar yaş, cinsiyet, izole edildiği süreçte hastanın yatış yeri, kandideminin kökeni (hastane kökenli, toplumdan edinilmiş), kan kültüründe üremenin tespit edilmesinden önceki bir aylık sürede uygulanan cerrahi girişimler, altta yatan hastalık (diyabet, malignite, oto immün hastalıklar, yanık, renal transplantasyon uygulanması ve diğer), kemoterapi uygulanması (KT), nötropeni varlığı, ampirik antibiyotik ve antifungal ilaç kullanımı, ek ilaç kullanımı (steroid, heparin), TPN verilmesi, santral venöz kateter (SVK) varlığı, tedavi amaçlı aldığı antifungal ilaçlar, üreme sonrasındaki 30 gün içerisinde oluşan mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Hastaneye yatıştan 48 saat sonra kan kültüründe *Candida* üreyen hastaların, enfeksiyon kökeni hastane kökenli olarak değerlendirilirken; 48 saatten önce üremesi olanlar ve aynı zamanda herhangi bir yerde tedavi almamış olanlar, toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar olarak değerlendirilmiştir.

Kandidemi şüpheli hastalardan, kan kültürü için alınan örnekler BACTEC Aerobik/F şişesine inoküle edilerek BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Maryland, USA) cihazına yerleştirilmiştir. Pozitif üreme sinyali veren kan kültürü şişeleri çıkarılarak rutin besiyerlerine (%5 koyun kanlı, McConkey ve Çikolata agar) ekimleri yapılarak 37 ^{O}C'de aerop ve %5 CO_2 (çikolata agar) atmosfer koşullarında 24 saat inkübe edildikten sonra üreyen ve maya hücresi görülen kolonilere Germ tüp testi yapılmıştır. Germ tüp testi negatif olan kolonilere API 20C AUX (BioMérieux, France) tanımlama kitleri ile tür düzeyinde tanımlamaları yapılmıştır. Germ tüp testi pozitif olan izolatlar CA olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Gruplara göre kategorik veri analizinde Fisher Exact test veya ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veri analizi SPSS 17.0 (SPSS Ver. 17.0, Chicago IL, USA) istatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Kan kültüründe *Candida* türü izole edilen 163 hastanın 100 (%61,3)'ü 0-17 yaş aralığında pediatrik yaş grubunda ve 63 (%38,7)'ü, 17-92 yaş aralığında erişkin yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının 21 ± 2 olduğu

görülmüştür. Hastaların 86 (%52,8)'sı erkek, 77 (%47,2)'si kadındır. 150 hastanın (%92) enfeksiyon kaynağının hastane kökenli olduğu, 13 (%8)'ünün ise toplumdan edinilmiş olduğu tespit edilmiştir. Hastaların kan kültürlerinden örnek alındığı dönemde 116 (%71,1)'sının yoğun bakımda, 47 (%28,8)'sinin yataklı serviste takip edildiği görülmüştür (Tablo 1). İzole edilen *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında, %48,5'inde CA %51,5'inde NAC türlerinin olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1. Kan kültürlerinde *Candida* türleri izole edilen olguların yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı

Hasta yatış yeri		Sayı (%)	Toplam Sayı, (%)
Yataklı servis	Erişkin	24 (%14,6)	47 (%28,8)
	Pediatri	23 (%14,2)	
Yoğun bakım	Yanık	38 (%23,3)	116 (%71,2)
	Yenidoğan	36 (%22,0)	
	Cerrahi	12 (%7,3)	
	Dahiliye	12 (%7,3)	
	Çocuk	11 (%6,7)	
	Nöroloji	6 (%3,7)	
	Koroner	1 (%1,2)	

Tablo 2. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı

Kan kültüründe izole edilen *Candida* türleri		Sayı (%)	Toplam Sayı, (%)
C. albicans	*C. albicans*	79 (%48,5)	79 (%48,5)
Non-albicans *Candida*	*C. parapsilosis*	54 (%32,9)	84 (%51,5)
	C. tropicalis	10 (%6,1)	
	C. famata	10 (%6,1)	
	C. glabrata	5 (%3,0)	
	C. pelliculosa	2 (%1,2)	
	C. crusei	2 (%1,2)	
	C. norvogensis	1 (%0,6)	
Toplam		**163 (%100)**	**163 (%100)**

Toplumdan edinilmiş ve hastane kökenli enfeksiyonlarda üreyen *Candida* türleri (CA ve NAC) arasından, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak CA 68 (%45,3) ve NAC türleri ise 82 (%54,6) hastada izole edilirken, toplumdan edinilmiş enfeksiyonlarda toplam 13 hastanın 11 (%84,6)'inde CA türünün izole edildiği görülmüştür.

Altta yatan hastalıklar içerisinde en sık 38 hastada (%23,2) malignite ve 38 hastanın (%23,2) yanık vakaları olduğu görülmüştür. Toplamda 23 (%14,1)'ünün solid organ, 15 (%9,2)'inin hematolojik maligniteli olduğu ve hastaların 31 (%19)'inin kan kültüründe üreme olmasından önce kemoterapi aldığı tespit edilmiştir. Beş hastada (%3,1) otoimmün hastalık, üçünde (%1,8) diyabet, tüm bunların dışında 79 (%48,5)'unda diğer hastalıklar (santral sinir sistemi hastalıkları, travma, renal transplantasyon uygulanan) yer almaktadır.

163 hastanın 105 (%64,8)'ine son bir ay içerisinde herhangi bir cerrahi girişim uygulanmamış olmasına rağmen, 29 (%17,9)'una gastrointestinal sistem; 16 (%9,9)'sına yanık cerrahisi uygulandığı görülmüştür. Hastaların 36 (%22,2)'sında SVK mevcutken, 127 (%77,8)'sinde yoktur. 72 (%44,4) hastaya TPN verildiği tespit edilmiştir.

Hastaların 25 (%15,3)'inin en az bir nötropeni atağı geçirdiği, toplam 28 nötropeni atağı bulunduğu; buna karşılık 138 hastanın (%84,7) nötropeni öyküsünün olmadığı görülmüştür.

Hastaların kan kültürü alınmasından bir hafta öncesine kadar olan sürede kullandıkları ilaçlara baktığımızda en sık 94 hastanın (%58) sadece antibiyotik kullanıldığı; %17,3'ünün steroid+antibiyotik; %5,6'sının steroid+heparin +antibiyotik; %5,6'sının heparin+antibiyotik; %1,9'unun sadece heparin; %1,2'sinin sadece steroid; %1,2'sinin antiviral+antibiyotik; %9,3'ünün ise herhangi bir ilaç almadığı tespit edilmiştir.

Toplamda 142 hastanın (%87,9) kan kültüründe *Candida* türü üremesinin öncesi bir hafta içerisinde antibiyotik kullanmış olduğu görülmüştür.

Hastaların 140'ının kan kültüründe *Candida* türlerinin izolasyonundan önce (%85,9) ampirik olarak antifungal (AF) kullanım öyküsü yoktur. 23 hastanın (%14,1) ampirik AF aldığı tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. İstatistiksel analize göre, ampirik AF kullanımı ile *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ampirik AF kullanmayanların %55'inde CA, %45'inde NAC izole edilirken, ampirik AF kullananların tamamının etkeninin NAC (%100) olduğu görülmüştür.

Hastalara öncesinde uygulanmış olan cerrahi girişim ile kan kültüründe izole edilen *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kan kültüründe üreme olmadan önceki bir ay içerisinde herhangi bir cerrahi işlem geçirmeyen hastaların %52,4'ünde CA türleri, %47,6'sında NAC türleri etken bulunmuştur. Gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenlerde, *Candida* türleri birbirine yakın oranlarda izole edilirken (CA %55,2), yanık cerrahisi uygulanan hastaların %100'ünde NAC türleri etken olarak saptanmıştır.

Ek ilaç kullanımı (antibiyotik, steroid, heparin) ve TPN verilmesi ile *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Mortalite ile *Candida* değişkeni arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastalarda santral kateter varlığı ile izole edilen *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Santral kateteri bulunan hastaların kan kültüründe CA'nın %66,7, santral kateteri bulunmayan hastaların ise %43,7 oranında izole edildiği görülmüştür.

Üreme tespit edildikten sonrasında *Candida* türüne karşı kullanılan antifungal olarak 85 (%52,1)'inin flukonazol, 24 (%14,7)'ünün amfoterisin B, 34 (%20,9)'ünün flukonazol+amfoterisin B ile tedavi edildiği, ancak 20 hastanın (%12,3) ise tedavi amaçlı herhangi bir antifungal ilaç kullanmadığı görülmüştür. Toplam kan kültüründe *Candida* türü izole edilen hastaların 30 gün içerisinde 115 (%70,5)'inin şifa ile taburcu edildiği, 48 (%29,5)'inin mortal seyrettiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Candida türlerinin etken olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Bu türlerin etken olarak izole edildiği kandidemi artışının nedenleri arasında, risk grubunda olan hasta popülasyonunun giderek artması, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için yaygın kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, invaziv uygulamaların artması, hastaların yaşam desteğinin güçlendirilmesi ve kemoterapi uygulamalarının daha yaygın kullanılmasıdır.

Candida türlerinin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları, yüksek mortalite ile seyreden hastanede kalış süresini uzatan, tedavi maliyeti yüksek, ciddi ve önemli enfeksiyonlardır. Kan dolaşım enfeksiyonları içerisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada yer alan etkendir. Avrupa'da daha az oranda (%5) görüldüğü bildirilmektedir (9-11).

Yapılan in vitro çalışmalarda ve hayvan modellerinde; NAC türlerinin çoğunluğunun CA türlerine göre daha az virülan olduğundan bahsedilmektedir. Buna karşılık NAC türleri insanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açarak tedaviye daha zor yanıt vermekte ve mortal seyretmektedir (12, 13). Dolayısı ile *Candida* türlerinden hangisinin enfeksiyon etkeni olduğunun olabildiğince erken tespit edilmesi hasta mortalite ve morbiditesini etkilemektedir. Bunun için etkenin izole edildiği kan kültürlerinden veya direkt kan örneğinden çalışılan FISH (floresan in situ hibridizasyon) ve PCR

(polimeraz zincir reaksiyonu) gibi çeşitli hızlı tanı testleri mevcuttur (14-16). Ancak bu testler rutin hizmet veren laboratuvarlar için kullanım alanları kısıtlıdır ve maliyeti etkin olamamaktadır. Bu yüzden kandidemi şüphesi olan hastalarda etkene yönelik risk faktörlerinin klinisyenlerce bilinmesi, hastanın sonuçları beklenene kadar olan süreçte başlanacak olan antifungal tedaviler açısından hayat kurtarıcı olabilir.

Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada; CA türünün kandidemilerde izole edilme oranı %49,5 olarak bildirilmektedir. Bu çalışma Avrupa verileri ile uyumludur. Ayrıca 2000-2013 yıllarında Avrupa'da diğer ülkelere bakıldığında NAC türlerinin içerisinde, bölgesel olarak değişmekle birlikte, örneğin Kuzey Avrupa'da sıklıkla *C. glabrata* izole edilirken, Güney Avrupa'da ülkemizin de içinde olduğu en sık etken olan tür *C. parapsilosis*'tir (5). Çalışmamızda da ülkemiz verileri ile uyumlu olarak, CA'dan sonra en sık izole edilen etken *C. parapsilosis* (%32,4) olmuştur (Tablo 2). Bunun nedeni pediatrik yaş grubundaki hasta sayımızın fazla olması olabilir. Özellikle son iki dekatta yenidoğanlarda kandidemi etkeni olarak izole edilen *C. parapsilosis* türlerinin daha fazla sayıda izole edildiği vurgulanmaktadır (12,17-19). Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda da CA'dan sonra en sık *C. parapsilosis* kandidemilerde etken olarak izole edilmesine rağmen (20-22), Yapar ve ark. (23); *C. tropicalis*'in daha sık etken olduğunu raporlamışlardır.

SVK varlığının hastada fungemi gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hastalarda SVK varlığı ile *Candida* türleri değişkeni arasında anlamlı bir ilişki olduğu çalışmamızda görülmüştür ($p<0,05$). SVK bulunan hastalarda CA (%66,7), NAC türlerine göre daha yüksek oranda izole edilmiştir. SVK bulunmayanlarda CA türü %43,7 gibi daha düşük bir oranda görülürken, NAC türleri biraz daha yüksek bulunmuştur (%56,3). Diğer çalışmalarda da benzer şekilde SVK varlığında CA türüne daha sık rastlanmaktadır (23).

CA ve NAC türleri arasında risk analizleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalığın malignite olduğu hastalarda malignitenin türü (solid organ, hematolojik), kemoterapi alıp almaması, nötropeni varlığı, hastalarda gelişen mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (Tablo 3). Ancak bunların yanı sıra, iki değişken arasında enfeksiyonun kökenine baktığımızda hastane kökenli kandidemilerde CA ve NAC türleri oranlarının (%45,3-54,7) birbirine yakın olduğu; toplumdan edinilmiş kandidemilerde daha yüksek oranda CA (%84,6) türlerinin izole edildiği ve istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Kan kültüründe *Candida* türleri izole edilen ve ampirik AF kullanan hastalarda *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunduğu ($p<0,05$), ampirik AF almayan hastalarda CA (%55) daha yüksek iken, ampirik AF alan olguların tamamında NAC türlerinin etken olduğu (%100) görülmüştür. NAC türlerinin etken olduğu kandidemilerde öncesinde antifungal ile karşılaşmanın belirgin bir risk faktörü olduğu söylenmektedir (24-26). Uygulanan AF tedavisinin CA kolonizasyonu azaltmasının muhtemel neden olduğu söylenebilir. Son yıllardaki bu etkenlerin kan kültürlerindeki izolasyonlarının artış nedeni olarak öncesinde kullanılan AF olduğunu söyleyenlerin (12, 25, 27, 28) yanı sıra, antifungal kullanımının yoğun bakım ünitelerinde, *Candida* türlerinin dağılımı açısından herhangi bir değişiklik yapmadığını söyleyen yeni bir rapor da mevcuttur (29). Sonuç olarak çalışmamızda, kandidemi öncesinde AF ile karşılaşmanın NAC izolasyonu için belirgin bir risk faktörü ($p<0,05$) olduğunu söyleyebiliriz. Chow ve ark. (26); flukonazol ile kandidemi öncesinde karşılaşma süresi ile NAC türlerin görülme olasılığının attığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda; karşılaşma süresi göz ardı edilmiştir.

Table 3. Kan kültüründe *Candida* türleri izole edilen hastalarının risk faktörlerinin istatistiksel analiz sonuçları

Hasta Özellikleri	Risk Faktörleri	AC n= 79	NAC n= 84	Toplam n= 163	p değeri
Yaş	0-17	49 (%49)	51 (%51)	100 (%100)	>0,05
	>17	30 (%47,6)	33 (%52,4)	63 (%100)	
Cinsiyet	Kadın	38 (%49,4)	39 (%50,6)	77 (%100)	>0,05
	Erkek	41 (%47,7)	45 (%52,3)	86 (%100)	
Altta yatan hastalık	Malignite	18 (%47,4)	20 (%52,6)	38 (%100)	>0,05*
	Yanık	8 (%21,1)	30 (%78,9)	38 (%100)	
	Diğer (Diyabet, Otoimmün ve diğerleri)	53 (%61)	34 (%39)	87 (%100)	
Malignite türü	Solid	13 (%56,5)	10 (%43,5)	23 (%100)	>0,05
	Hematolojik	6 (%40)	9 (%60)	15 (%100)	
	Yok	60 (%48)	65 (%52)	125 (%100)	
Kemoterapi uygulanması	Var	13 (%41,9)	18 (%58,1)	31 (%100)	>0,05
	Yok	66 (%50)	66 (%50)	132 (%100)	
Nötropeni	Var	13 (%52)	12 (%48)	25 (%100)	>0,05
	Yok	66 (%47,8)	72 (%52,2)	138 (%100)	
Mortalite	Var	26 (%53,2)	22 (%46,8)	48 (%100)	>0,05
	Yok	54 (%47)	61 (%53)	115 (%100)	
Ampirik antifungal kullanımı	Var	77 (%55)	63 (%45)	140 (%100)	>0,05
	Yok	0 (%0)	23 (%100)	23 (%100)	
Öncesinde cerrahi işlem	Var	24 (%41,3)	34 (%58,7)	58 (%100)	>0,05
	Yok	55 (%52,4)	50 (%47,6)	105 (%100)	
Antibiyotik kullanımı	Yok	15 (%75)	6 (%25)	20 (%100)	>0,05**
	Sadece antibiyotik	37 (%39,4)	57 (%60,6)	94 (%100)	
	Antibiyotik + diğer ilaçlar (steroid, antiviral, heparin)	27 (%56,2)	21 (%43,8)	48 (%100)	
TPN verilmesi	Var	42 (%58,3)	30 (%41,7)	72 (%100)	>0,05
	Yok	37 (%40,6)	54 (%59,4)	91 (%100)	
Santral kateter	Var	24 (%66,7)	12 (%33,3)	36 (%100)	>0,05
	Yok	55 (%43,7)	72 (%56,3)	127 (%100)	
Enfeksiyon kaynağı	Hastane kökenli	68 (%45,3)	82 (%54,7)	150 (%100)	>0,05
	Toplumdan edinilen	11 (%84,6)	2 (%15,4)	13 (%100)	

* Altta yatan hastalığı malignite ve yanık olan toplam 76 hastanın 26'sında AC türü görülürken, 50'sinde NAC türünün kandidemi etkeni olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra diyabet, otoimmün hastalıklar gibi diğer altta yatan nedenlere baktığımızda toplam 87 hastanın 53'ünde AC türünün, 34'ünde NAC türünün etken olduğu görülmüştür.

** Kandidemi öncesinde antibiyotik kullanımı olmayan 21 hastanın 15'inde AC, 6'sında NAC türü izole edilirken; sadece antibiyotik kullanımı ile 94 hastanın 37'sinde AC türü, 57'sinde NAC türünün; antibiyotik ve diğer ilaçların birlikte kullanımı ile 48 hastanın 27'sinde AC, 21'inde NAC türünün izole edildiği görülmüştür.

Hastaya uygulanan cerrahi girişim sonrasında kandidemi gelişme riski artmaktadır (13). Çalışmamızda; kan kültüründe *Candida* türü izole edilen hastaların, üremeden bir ay öncesine kadar cerrahi girişim geçirmeyen ve GIS cerrahisi geçiren hastalarda yaklaşık olarak CA ve NAC türleri birbirine yakın oranlarda görülürken (sırasıyla; %52,4; %55,2); yanık cerrahisi (yanık dokusunun çıkarılması, nekrotik dokunun debritmanı, greft uygulama) geçirenlerin tamamında %100 NAC türlerinin izole edilmesi dikkati çeken bir durum olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında *Candida* türleri değişkeni arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yanık cerrahisine maruz kalma durumunda, NAC türlerinin etken olduğu kandidemilere, AC türlerinin etken olduğuna göre daha sıklıkla karşılaşıldığını söylemek mümkündür. Yanıklı olgular travma nedeni ile cilt bütünlüğünün bozulması, *Candida* kolonizasyonun artması, immün süpresyon ve uygulanan invaziv girişimler nedeni ile kandidemi gelişimi için oldukça yüksek riskli hastalardır (26). Aynı zamanda vakalarda, yanık yarasının boyutu, derinliği ve hastanın yaşı ile ilişkili olarak fungal enfeksiyonların gelişime yatkınlık olmaktadır (26). Çalışmamızda; yanık cerrahisine maruz kalan 16 hastanın kan kültürlerinde izole edilen etkenlerin 11'inin *C. parapsilosis*, ikisinin *C. famata*, birinin *C. glabrata* ve birinin *C. tropicalis* olduğu görülmüştür.

Çok merkezli yapılan EORTC (Araştırma ve Kanser Tedavisi Avrupa Örgütü) raporuna göre, NAC türlerinin etken olduğu fungemiler için en önemli risk faktörlerini nötropeni ve hematolojik maligniteler oluşturmaktadır (30). Önceki dönemde uygulanan cerrahi girişimler, renal yetmezlik ve vasküler kateter varlığının, bu etkenlerle oluşacak fungemi riskini 2-10 kat artıran faktörler olduğu, ayrıca öncesinde alınan AF tedavilerin riski 4-7 kat artırdığı vurgulanmaktadır (12).

Dolayısıyla çalışmamız sonuçlarına bakıldığında kandidemi gelişen olgularda; NAC türleri için ampirik AF kullanımı ve yanık cerrahisi uygulanması ciddi risk faktörleridir. Bunların dışında altta yatan hastalık, TPN verilmesi, ek ilaç kullanımı ile *Candida* türleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Vurgulanması gereken bir diğer nokta, yanık olgularının belirgin ölçüde fungemi gelişimine yatkınlıkları mevcutken, üzerine uygulanan cerrahi girişimler, fungal ve bakteriyel etkenlerin gelişimini önlemek için uygulanan AF ve antibakteriyel proflaksiler aslında hastalarda daha fazla oranda NAC türlerine bağlı invaziv enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu durumun tam bir kaos olduğunu söylemek mümkündür.

Kandidemi nedeni ile kaba ölüm hızları %45-69 aralığında bildirilmektedir (31, 32). Çalışmamızda; kandidemi saptandıktan sonraki bir aylık süreçteki fatalite oranının %29,5 olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalara göre oldukça alt sınırda olmasını, hastanemiz adına sevindirici bir durum olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun, hastanemizde kan kültürlerinde *Candida* türleri izole edilen hastaların yönetiminin ve tedavisinin uygun yapıldığını gösterdiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, kan kültüründe *Candida* türleri üreyen, özellikle uygulanan ampirik AF tedavisi ve yanık cerrahileri hastalarda NAC türlerinin etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının oluşması için belirgin risk faktörleri olduğunun bilinmesi; bunların yanı sıra diğer risk faktörlerinin de özellikle altta yatan hastalıklar (malignite ve yanık), SVK varlığı, kullanılan antibiyotiklerin, TPN kullanımı, enfeksiyonun toplumdan edinilen veya hastane kökenli gelişiminin göz önünde bulundurulmasının, kan kültüründe *Candida* türleri üreyen olgularda hastanın iyi yönetimi için yol gösterici olabileceği söylenebilinir.

KAYNAKLAR

1. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, Stefanik D, Major Y, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. Int J Antimicrob Agents, 2014; 43(1): 78-81.

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. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012; 73(1): 45-8.

4. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005; 26(6): 540-7.

5. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014; 18(5): 661-74.

6. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. P R Health Sci J, 2010; 29(1): 26-9.

7. Labbé AC, Pépin J, Patiño C, Castonguay S, Restieri C, Laverdiere M. A single-centre 10-year experience with *Candida* bloodstream infections. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009; 20(2): 45-50.

8. Horasan ES, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Kurt AO, Karaçorlu S, et al. Increase in *Candida* parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study. Mycopathologia, 2010; 170(4): 263-8.

9. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. BMC Infect Dis, 2010; 10: 312.

10. Lyytikäinen O, Lumio J, Sarkkinen H, Kolho E, Kostiala A, Ruutu P. Hospital Infection Surveillance Team. Nosocomial bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999-2000. Clin Infect Dis, 2002; 35(2): e14-9.

11. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA, et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996; 15(12): 909-12.

12. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect, 2002; 50(4): 243-60.

13. Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by *Candida* species. Mikrobiyol Bul, 2012; 46(4): 637-48.

14. Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, Della-Latta P, Ghena M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida* albicans/*Candida* glabrata peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. J Clin Microbiol, 2008; 46: 50-5.

15. Foongladda S, Mongkol N, Petlum P, Chayakulkeeree M. Multi-probe real-time PCR identification of four common *Candida* species in blood culture broth. Mycopathologia, 2014; 17.

16. Fernández-Cruz A, Marín M, Kestler M, Alcalá L, Rodriguez-Créixems M, Bouza E. The value of combining blood culture and SeptiFast data for predicting complicated bloodstream infections caused by Gram positive bacteria or *Candida* species. J Clin Microbiol, 2013; 51(4): 1130-6.

17. Jonathan A. Abelson, Theodore Moore, Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida* parapsilosis an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev, 2008; 21(4): 606-25.

18. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. et al; ECMM Working Group on *Candida*emia. Epidemiology of *Candida*emia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004; 23(4): 317-22.

19. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. *Candida*emia in Europe: epidemiology and resistance. Int J Antimicrob Agents, 2006; 27(5): 359-66.

20. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors of candidemia in adult patients in a tertiary-care hospital. Mikrobiyol Bul, 2011; 45(3): 489-503.

21. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of *Candida* parapsilosis *Candida*emia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. Scand J Infect Dis, 2010; 42(2): 114-20.

22. Horasan ES, Ersöz G, Göksu M, Otag F, Kurt AO, Karaçorlu S, et al. Increase in *Candida* parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study. Mycopathologia, 2010; 170 (4): 263-8.

23. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. Med Mycol, 2011; 49(1): 26-31.

24. Apisarnthanarak A, Naknarongkij N, Kiratisin P, Mundy LM. Risk factors and outcomes of *Candida* albicans and non-albicans *Candida* species at a Thai tertiary care center. Am J Infect Control, 2009; 37(9): 781-2.

25. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. Crit Care Med, 2008; 36(7): 2034-9.

26. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Shih S, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. Burns, 2011; 37(2):181-95.

27. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida* albicans in the intensive care unit. Clin Infect Dis, 2008; 46(8): 1206-13.

28. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis, 2006; 10; 6: 21.

29. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, Colantuoni EA, Fothergill AW, Merz WG, et al. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. Ann Surg, 2009; 249(4): 657-65.

30. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis, 1999; 28(5): 1071-9.

31. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000;19(8): 602-7.

32. Paganini H, Rodriguez Brieshcke T, Santos P, Seú S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial *Candida*emia: a case-control study in children. J Hosp Infect, 2002; 50(4): 304-8.