




Yoğun Bakım Ünitelerinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Araştırılması

Investigation of Candida Species Isolated from Blood Cultures in Intensive Care Units

 Esra Araç¹,  Fatma Esenkaya Taşbent¹,  Metin Doğan¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Recived: 23 Mart 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 11 Haziran 2021
Yayın Tarihi/Published Online:
4 Ağustos 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Esra Araç,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: esradmts@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: İnvazif Candida enfeksiyonları özellikle yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditenin giderek artan nedenlerindedir. Kandideminin gecikmiş tedavisi hasta progresinin önemli bir belirleyicisidir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerindeki Candida enfeksiyonlarının tür dağılımını belirleyerek epidemiyolojik verilere ve ampirik antifungal tedavi seçimine katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2019-2020 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen Candida türleri incelenmiştir. Kan örnekleri otomatize kan kültür sistemi vasatlarına (BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC 9120, ABD) ekilip inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren kan kültürü örnekleri SDA ve kanlı agarbesiyerine ekilmiş, üreyen maya izolatları VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Toplam 95 hastada Candida üremesi tespit edildi. En sık izole edilen tür Candida parapsilosis (%45) iken, onu sırasıyla Candida albicans (%37.5), Candida glabrata (%8.5), Candida tropicalis (%7.5) ve Candida famata (%1) izlemiştir. Kandidemi gelişen bu hastaların mortalite oranı %76 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde candida enfeksiyonlarında tür dağılımı ve seçilecek tedavi protokolünün belirlenmesiyle mortalite ve morbidite oranının azaltılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Candida Türleri, Kandidemi, Mortalite

ABSTRACT

Aim: Invasive Candida infections are an increasing cause of mortality and morbidity, especially in patients being treated in intensive care patients. The delayed treatment of candidemia is an important determinant of patient progression. In this study, we aimed to determine the species distribution of Candida infections in intensive care units and to contribute to epidemiological data and empirical antifungal treatment selection.

Materials and Methods: Candida species isolated from blood cultures of patients hospitalized in intensive care units between 2019-2020 were examined in the study. Blood samples were cultivated and incubated in automated blood culture system media (BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC 9120, USA). Positive signaling blood culture samples were inoculated on SDA and blood agar medium, and growing yeast isolates were identified using VITEK 2 Compact System (bioMérieux, France).

Results: Candida growth was detected in 95 patients in total. The most frequently isolated species was Candida parapsilosis (45%), followed by Candida albicans (37.5%), Candida glabrata (8.5%), Candida tropicalis (7.5%) and Candida famata (1%), respectively. The mortality rate of these patients with candidemia was found to be 76%.

Conclusion: We believe that this will contribute to the reduction of mortality and morbidity by determining the distribution of species and the treatment protocol to be selected for candida infections in intensive care units.

Key words: Candida Species, Candidemia, Mortality



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Araç E, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Araştırılması. Mev Med Sci. 2021;1(2): 33-36

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Fungusların etken olduğu invazif enfeksiyonlar içerisinde en sık Candida türleri izole edilmektedir. Candida türleri deri, mukozaya, gastrointestinal sistem ve vajenin normal florasında bulunmakla birlikte fırsatçı enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Candida, özellikle yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda önemli bir enfeksiyon etkenidir. Kan kültürlerinde tespit edilen en sık kandidemi etkeni Candida albicans olmasına rağmen, albicans-dışı Candida türlerinin sıklığı da giderek artmaktadır. Candida türlerinin etken olduğu invazif enfeksiyonlar içerisinde kan dolaşım enfeksiyonları, hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedenlerden biridir. Özellikle kemoterapi ve diğer immünsüpresif tedavi alan hasta sayılarının giderek artması, transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımları, kateterizasyon ile son yirmi yılda Candida türlerinin etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının insidansı gün geçtikçe artmaktadır(1,2).

İnvazif Candida enfeksiyonları özellikle yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditeye yol açan sepsisin giderek artan nedenlerindedir. Yapılan pek çok çalışmada kandidemisi olan hastaların mortalite oranları %46-75 arasında bulunmuştur(3). Birçok durumda bu kısmen alta yatan ciddi komorbiditelerden de kaynaklanıyor olabilir (4). Kandidemi için; yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme uygulaması, geniş spektrum antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus varlığı, immünsüpresyon, steroid kullanımı, santral venöz kateterizasyon gibi müdahaleler, karın cerrahisi, hemodiyaliz, sepsis veya septik şok olası risk faktörleri olarak bildirilmiştir (5). 2007 yılında 75 ülkeden 7087 enfekte yoğun bakım hastasını içeren bir günlük, prospektif, nokta prevalans çalışmasında (EPIC II), Candida %17 enfeksiyon oranıyla üçüncü en yaygın patojendi. İsviçre Fungal Enfeksiyon Ağı'nın bir araştırmasına göre, Candida'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçte biri yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda meydana gelmektedir (6). Ülkemizden 2020 yılında yayınlanan bir makalede hastaların 30 günlük mortalitesi %71,7 ve yoğun bakım ünitelerinde mortalitesi %78,3 olarak bulunmuştur (5). Candida türlerinin dağılımını etkileyen ana faktörler; coğrafya, hastanın yaşı ve antifungal ajan kullanımınıdır. Candida parapsilosis, güney yarımkürede (Latin Amerika ve Avustralya) veya Güney Avrupa'da, Kuzey Amerika veya Kuzey Avrupa'da olduğundan daha sıktır. Candida glabrata, hastanın yaşı arttıkça daha sık hale gelir. Dünya çapında Candida albicans, Candida enfeksiyonlarının yaklaşık üçte ikisini oluşturan baskın tür olmasına karşın kandidiyazisin epidemiyolojisi değişmektedir. Son yirmi yılda, C. albicans dışındaki türler (özellikle C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis ve C. parapsilosis) ortaya çıkmıştır. Albicans dışı bu Candida türleri artık bazı merkezlerdeki tüm

vakalardan % 50'ye varan oranlarda izole edilmektedir (7).

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmada 2019-2020 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürü örneklerinden izole edilen Candida türleri retrospektif olarak incelenmiş ve mikrobiyoloji laboratuvarının hastane kayıtları kullanılmıştır. Çalışmaya toplam 95 numune dâhil edilmiştir. Aynı suşun birden fazla izole edildiği hastalarda ilk izolatu sonrası tekrarlayan suşları çalışmaya dâhil edilmemiştir. Kan örnekleri otomatize kan kültür sistemi vasatlarına (BACTEC PLUS Aerobic/E, BACTEC 9120, ABD) ekilip inkübe edilmiştir. Pediatrik popülasyon için BACTEC Peds Plus ve erişkin hasta grubu için BACTEC Plus aerobik besiyeri şişeleri kullanılmıştır. Bu besiyeri şişeleri 5-7 gün süreyle cihazda izlenmiş ve süre içerisinde pozitif sinyal veren kan kültürü örneklerinden Gram boyama yapılarak değerlendirilmiştir. Gram boyamada maya morfolojisinde görünen örnekler, Sabouraud dekstroza agar (SDA), % 5 koyun kanlı agar ve corn meal agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saatinkübe edilmiştir. Besiyerlerine yapılan ekimler ertesi gün değerlendirilmiş ve üreme olan örneklerden yeniden Gram boyama yapılmıştır. Gram boyama ile maya oldukları belirlenen mikroorganizmalara geleneksel mikolojik fenotipik yöntemlerden biri olan germ tüp testi yapılmıştır. SDA ve kanlı agar besiyerinde üreyen maya izolatları, VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Fransa) kullanılarak tanımlanmıştır. Corn meal agarda üreyen koloniler direkt mikroskopisi ile değerlendirilip VITEK sonuçları teyit edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 2019-2020 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 95 suş dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği hastaların %37(35)'si kadın, %63(60)'ü erkektir. Hastaların %10.5 (10)'i pediatrik, %89,5 (85)'i erişkin yaş grubundadır. Kan kültürlerinden izole edilen Candida olgularının servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. En sık izole edilen tür Candida parapsilosis(%45) iken, onusırasıyla Candida albicans (%37.5), Candida glabrata (%8.5) ve Candida tropicalis (%7.5) ve Candida famata(%1) izlemiştir. Candida parapsilosis izole edilen hastaların %62.7(27)'si, Candida albicans izole edilen hastaların %91(33)'i, diğer candida türlerinin (C.tropicalis/ glabrata/famata) izole edildiği hastaların ise %75(12)'i hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalardan izole edilen Candida türlerinin dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

İnvazif fungal enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Funguslar içinde ise en sık izole

Tablo 1. İzole edilen Candida türlerinin klinik bölümlere göre dağılımı [n (%)]

	Dahili Yoğun Bakım Üniteleri	Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri	Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri
Candida albicans	32(48)	-	4(%40)
Candida parapsilosis	27(40)	12(%67)	5(%50)
Candida tropicalis	3(%4,5)	4(%22)	-
Candida glabrata	4(%6)	2(%11)	1(%10)
Candida famata	1(%1,5)	-	-
Toplam	67(%70,5)	18(%19)	10(%10,5)

edilen etken grubu Candida'lardır (8). 2010-2011 yılları arasında İspanya'da uygulanan ileriye dönük, çok merkezli bir çalışmanın (CANDIPOP projesi) sonuçlarına göre; kandidemi ataklarının cerrahi servislerde daha fazla meydana geldiği tespit edilmiştir. Cerrahi hastalarda riski artıran klinik özellikler olarak tümör, ameliyat, kalıcı santral venöz kateter ve parenteral beslenme bildirilmiştir. Kandidemi, cerrahi servislerde tıbbi servislere nazaran daha çok santral venöz kateter ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaya göre cerrahi hastalarda kandidemi tespit edildikten sonraki 48 saat içinde kateterin çıkarılmasının tedavi etkinliğini artırdığına dikkat çekilmiştir (9).

Hastane kandidemilerinin çoğu yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gelişir ve son yirmi yılda özellikle albicans dışı (NA) kandidemi insidansında artış olduğu bildirilmiştir. C. parapsilosis şu anda kandidiyazın C. albicans'tan sonra ikinci veya üçüncü en yaygın nedenidir. C. parapsilosis Latin Amerika, Hindistan, Güney Afrika ve Asya'da ikinci en sık izole edilen etkindir (10). C. parapsilosis el florasında yer almaktadır ve biyofilm oluşturarak tıbbi aletlere kolayca tutunabilme, hiperalemtasyon sıvılarında üreyebilme yeteneklerine sahiptir. Bu nedenle albicans-dışı Candida türleri arasında en fazla nozakomiyal enfeksiyona yol açan tür olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla el hijyeni, C. parapsilosis enfeksiyonlarının salgınının önlenmesinde önemli bir rol oynar (11). C. parapsilosis yenidoğan veya cerrahi yoğun bakım ünitelerinde daha yaygındır (12). C. parapsilosisin insidansının artmasına katkıda bulunan önemli faktörler parenteral beslenme veya santral venöz kateter gibi yaşam destek sistemlerinin kullanılmasıdır. Ülkemizden 2015

Tablo 2. Hayatını kaybeden hastaların izole edilen Candida türlerine göre dağılımı [n (%)].

	Tüm hasta sayısı	Hayatını kaybeden hasta sayısı
Candida albicans	36(%37,5)	33(%46)
Candida parapsilosis	43(%45)	27(%37,5)
Candida tropicalis	7(%7,5)	5(%7)
Candida glabrata	8(%8,5)	6(%8)
Candida famata	1(%1,5)	1(%1,5)
Toplam	95(%100)	72(%76)

yılında Oktay et al. yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi yoğun bakım ünitelerinde en yüksek oranda izole edilen etken C. parapsilosis bulunmuştur. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde C. parapsilosis'in, C. albicans'dan daha sık tespit edilmesi ile ilgili olarak; hastaların hastane içindeki transferleri, hastalar ve sağlık personelinin yol açtığı çapraz bulaşlar sonucu suşların hastane içerisinde kolayca yayıldığı ve buna bağlı olarak uzun süre varlığını sürdürdüğü düşünülmüştür(13). C.glabrata enfeksiyonları için; flukonazol tedavisi, ileri yaş, gastrointestinal cerrahi ve intravenöz ilaç kullanımı yaygın risk faktörleridir(14).

Candida türlerine bağlı invazif mantar enfeksiyonları yüksek mortalite ile ilişkilidir (15). Yeterli antifungal tedavi mortaliteye karşı koruma sağlasa ve hastanede kalış süresini kısaltsa da, farklı çalışmalar kandidemiye atfedilebilir mortalitenin %19-49 aralığında değiştiğini göstermektedir (16). Yoğun bakım ünitelerinde kandidemiye bağlı mortalite oranları %5 ile %71 arasında değişmektedir (17). Uygun antifungal tedavideki herhangi bir gecikme, kandidemi hastalarında mortalite üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde kandidemi teşhisi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (18).

Kandideminin genel mortalitesi tedavi edilen hastalarda %50'ye ulaşabilir ve hatta %60'a aşabilir. Ülkemizden 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada genel mortalite oranı %64 olarak bildirilmiştir (19) Bizim çalışmamızda ise mortalite oranını %76 olarak bulunmuştur. Randomize çalışmaların bir derlemesinde, C. tropicalis enfeksiyonlarında artmış mortalite görülürken, C. parapsilosis enfeksiyonları daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (19). Benzer şekilde bu çalışmamızda mortalite oranı en yüksek olan türler sırasıyla C. famata, C. albicans, C. glabrata ve C. tropicalis iken, mortalitesi en düşük olan tür C. parapsilosis bulunmuştur.

Antifungal direnç için artan maliyetler, toksisite gibi nedenlerden dolayı olumlu klinik sonuçlara yol açabilse de erken ampirik tedaviyi tüm hastalara önermek zordur. Antifungal profilaksi, risk faktörlerinin veya insidans oranlarının arttığı durumlarda faydalı olabilir. İnvazif kandidiyaz için flukonazol ile profilaktik tedaviden fayda görebilecek hastalar, yakın zamanda abdominal cerrahi

geçirmiş ve tekrarlayan gastrointestinal perforasyonları veya anastomoz kaçağı olan hastalardır. Enfeksiyon için klinik risk faktörlerine sahip ancak stabil durumda olan multifokal kandida kolonizasyonlu hastalarda, profilaktik tedavi endike değildir. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi alan refrakter ateşi olan hastalarda, ampirik antifungal tedavi uygulanabilir (20).

SONUÇ

Çalışmamızda epidemiyolojik verilerle uyumlu olarak yoğun bakım ünitelerinde takip edilmekte olan hastaların kan kültürlerinden en sık izole edilen etken *C. parapsilosis* bulundu. Mortalite oranlarının %70'lere ulaştığı invazif kandidemilerde benzer çalışmaların ampirik antifungal tedavinin seçiminde rehberlik edeceğini düşünmekteyiz. Ülkemizde vaka sayılarının fazla ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle risk faktörlerini araştıran farklı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Esra Araç, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Telefon: +90 (544) 6010127

e-mail: esradmts@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Alışkan HA, Bozkırlı ED, Çolakoğlu Ş, et al. Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin irdelenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2016;73(1): 15-24.
2. Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen *Candida* izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2020;34(3):77-85.
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
4. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing Antifungal Therapy in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin* 2011;27:123-47.
5. Kır S, Bahçeci BK. Evaluation of the prognostic factors for candidemia in a medical intensive care unit. *J Surg Med* 2020;4(10):870-4.
6. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5(1):161-9.
7. Arendrup MC. İnvaziv kandidiyazın epidemiyolojisi. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445-52.
8. De Pascale G, Tumbarello M. Fungal infections in the ICU advances in treatment and diagnosis. *Current Opinion in Critical Care* 2015;21(5):421-9.
9. Vena A, Bouza E, Valerio M, et al. CANDIPOP Project. Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards. *Crit Care* 2017;21(10):e0185339.
10. Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Perk Gurun H, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult in intensive care

- unit in Turkey. *Am J Infect Control* 2017;45(6):e61-3.
11. Lin C, Liu C, Hsieh F, et al. Antimicrobial susceptibility and clinical outcomes of *Candida parapsilosis* blood stream infections in a tertiary teaching hospital in Northern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2015;48(5):552-8.
12. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Inf Secur* 2008;56:126-9.
13. Oktay E, Gülbudak H, Özgür D, et al. Yoğun bakım ünitesi hastaları kan kültürlerinden izole edilen *Candida parapsilosis* suşlarının mini epidemiler bakımından araştırılması. *Türk Mi Derg* 2015;45(1):41-7.
14. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739.
15. Horasan E, Ersöz G, Göksu M, et al. Increase in *Candida parapsilosis* fungemia in Critical Care Units: A 6-Years Study. *Mycopathologia* 2010;170:263-8.
16. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, 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;26:540-7.
17. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;32(2):87-S91.
18. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
19. Mete B, Zerdali Yerlikaya E, Aygün G, et al. Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience). *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2021;40:325-33.
20. Matthaiou DK, Christodoulopoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:205.