

## Nozokomiyal Candida İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik ve Klinik Özellikleri

### Nosocomial Candida Infections: Microbiological and Clinical Features

Behice KURTARAN<sup>1</sup>, Ayşe Seza İNAL<sup>1</sup>, Aslıhan CANDEVİR<sup>1</sup>, Filiz KİBAR<sup>2</sup>, Yeşim TAŞOVA<sup>1</sup>,  
Gülşah SEYDAOĞLU<sup>3</sup>, Neşe SALTOĞLU<sup>1</sup>, Hasan Salih Zeki AKSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

#### ÖZET

**Giriş:** Son yıllarda *Candida*'ya bağlı nozokomiyal infeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Fungal infeksiyonların tanı ve tedavilerinin güç olması, sağlık maliyetini de artırmaktadır. Bu çalışma hastanemizdeki nozokomiyal kandida infeksiyonlarının sıklığını, etken *Candida* türlerini ve duyarlılık paternlerini tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Ocak 2004-30 Haziran 2004 tarihleri arasında yatarak izlenen ve *Candida* türüne bağlı nozokomiyal infeksiyonu olan hastalar dahil edilmiştir. Nozokomiyal infeksiyon tanısında CDC kriterleri kullanılmıştır. İnfeksiyon etkeni olarak izole edilen *Candida* suşları ID32C ile tür tayini ve ATB Fungus 2 (Biomerieux, Fransa) ile duyarlılık testlerine tabi tutulmuştur. Sonuçların analizinde SPSS versiyon 12.0 paket program kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında Student's t-test ve ki-kare testleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 160 hastanın 42 (%26.3)'sinde kandidemi, 104 (%65.0)'ünde üriner infeksiyon ve 14 (%8.7)'ünde diğer nozokomiyal infeksiyonlar saptanmıştır. En sık görülen *Candida* türü *C. albicans* (%50.6) olup, bunu *C. glabrata* (%16.3), *C. tropicalis* (%16.3), *C. parapsilosis* (%10.0), *C. krusei* (%3.1), *C. lusitanae* (%1.2) ve birer izolat ile *C. kefyr*, *C. sake* ve *C. pulcherrima* izlemiştir. Amfoterisin B'ye karşı direnç saptanmamıştır (MIK ≤ 1 µg/mL duyarlı). Flukonazole direnç oranı *C. albicans* için %4.3, *albicans* dışı türler için %15.6 olarak belirlenmiş, itrakonazol direnci ise *C. albicans*'ta %11.4, *albicans* dışı türlerde ise %26.5 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Flukonazole dirençli 13 izolatin 12 (%92.3)'sinde itrakonazole çapraz direnç saptanmıştır.

**Sonuç:** Tespit ettiğimiz yüksek azol direnci azollerin klinikte uygunsuz kullanımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu konuya dikkati çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Candida*, İnfeksiyon, Antifungal, Duyarlılık

#### SUMMARY

### Nosocomial Candida Infections: Microbiological and Clinical Features

Behice KURTARAN<sup>1</sup>, Ayşe Seza İNAL<sup>1</sup>, Aslıhan CANDEVİR<sup>1</sup>, Filiz KİBAR<sup>2</sup>, Yeşim TAŞOVA<sup>1</sup>,  
Gülşah SEYDAOĞLU<sup>3</sup>, Neşe SALTOĞLU<sup>1</sup>, Hasan Salih Zeki AKSU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Bacteriology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Central Laboratory, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

<sup>3</sup> Department of Biostatistical, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

**Introduction:** Nosocomial infections due to *Candida* show significant mortality and morbidity in recent years. Since the diagnosis and treatment of fungal infections are difficult, they also add economical load to the healthcare. This study was designed to determine the epidemiology and anti-fungal sensitivity patterns of nosocomial *Candida* infections in our hospital.

**Patients and Methods:** The patients hospitalized in the Cukurova University, Medical Faculty Hospital between 1 January 2004 and 30 July 2004 with nosocomial *Candida* infection were included in the study. CDC criteria were used for diagnosis of nosocomial infections. *Candida* spp. isolated as responsible from the nosocomial infection were investigated with ID32C (Biomérieux, France) for species identification. ATB Fungus 2 (Biomérieux, France) was used for antifungal susceptibility. SPSS 12.0 was used for data analysis. Student's t-test and chi-square tests were used for statistical analysis.

**Results:** A total of 160 patients were involved. In patients with candidiasis, the site of infection and their frequency were determined as bloodstream, urinary tract and other sites, being 42 (26.3%), 104 (65.0%) and 14 (8.7%) respectively. *C. albicans* (50.6%) that was the most prominent *Candida* species was followed by *C. glabrata* (16.3%), *C. tropicalis* (16.3%), *C. parapsilosis* (10.0%), *C. krusei* (3.1%), *C. lusitanae* (1.2%) and one isolate each of *C. kefyr*, *C. sake* and *C. pulcherrima*. All isolates were sensitive to amphotericin B (MIC  $\leq$  1  $\mu$ g/mL). Fluconazole resistance was 4.3% and 15.6% for *C. albicans* and for species other than *C. albicans* respectively. Resistance to itraconazole was found to be higher, which was 11.4% for *C. albicans* and 26.5% for other species. Cross resistance to itraconazole was determined in 12 of 13 (92.3%) isolates which were resistant to fluconazole.

**Conclusion:** The high resistance to azoles which can be considered as an indicator of inappropriate antifungal therapy should be taken into consideration.

**Key Words:** *Candida*, Infection, Antifungal, Susceptibility

## GİRİŞ

Günümüzde, alınan tüm kontrol önlemlerine karşın hastane enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. Hastane enfeksiyonlarını önlemek için öncelikle problemin boyutunu anlamak gerekmektedir. Bunun için de sık görülen patojenleri ve mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılık durumlarını bilmek gerekmektedir.

Son 10 yıldır, hastane enfeksiyonu etkenlerinde büyük değişiklikler olduğu ve fungal enfeksiyonların sıklığının arttığı görülmektedir<sup>[1-5]</sup>. Fungal hastane enfeksiyonları, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>[6,7]</sup>. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı olarak ortaya çıkmakta ve özellikle altta ciddi bir hastalığın bulunduğu ve konağın savunma faktörlerinin kırıldığı durumlarda önemli sonuçlara yol açmaktadır. Hastane kökenli kandidemi tablosunun, hastanın yatış süresini 30 gün daha uzattığı ve bu enfeksiyona bağlı mortalitenin %35 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir<sup>[8-10]</sup>.

*Candida* türlerinin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonları gelmektedir. Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları ve kulak-burun-boğaz enfeksiyonları izlemektedir.

Antifungal direnç mekanizmalarının ortaya konulmasından sonra dirençli suşların in vitro olarak belirlenmesi ihtiyacı doğmuştur. "Clinical and Laboratory

Standards Institute (CLSI)" *Candida* türlerinin duyarlılık testlerini standardize etmiştir<sup>[11]</sup>. 2002 yılında antifungal duyarlılık yöntemleri için M27-A2 kodu ile yöntem standardizasyonuna gidilmiştir. "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" antifungal duyarlılık testleri için farklı özellikler taşıyan yöntemler geliştirmiştir. CLSI flukonazol, itrakonazol ve flusitozin için standart yöntemle direnç noktalarını belirlemiştir. Bu yöntem, amfoterisin B'ye dirençli *Candida* ve *Cryptococcus*'ları tespit etmede sınırlı başarı göstermektedir<sup>[12]</sup>.

ID32C stripleri 32 bölmeli ve asimilasyon testleri için her bir bölmesinde ayrı bir karbonhidrat substratı içeren standardize edilmiş maya identifikasyon kitleleridir ve Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. ID32C ile doğru tanımlama, sık soyutlanan mantar türlerinde ek testlere ihtiyaç duyulmadan %86 oranında bulunmuştur. Nadir görülen ve fenotipik benzerlik gösteren türlerde hatalı sonuç ya da identifikasyon sorunu nedeniyle ek testler gerekebilmektedir<sup>[13,14]</sup>.

ATB Fungus (API-bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), Mycostandart (Institut Pasteur, Paris, France) ve Mycototal (Behring Diagnostic, Rueil-Malmaison, France) yöntemleri M27-A yöntemi ile uyumlu olarak geliştirilmiş benzer yöntemlerdir. ATB Fungus 2 strip-leri *Candida* ve *Cryptococcus neoformans*'ın antifungal ajanlara duyarlılığını yarı katı bir vasatta ve mikrodilüsyon için önerilen yöntemlerle belirleyebilmektedir ATB Fungus %96.6'lık tekrarlanılabilirliği,

%95.4'lük kullanılabilirliği ve referans değerleri ile %91.7 gibi iyi bir uyum sergilemesiyle güvenilir ve kullanılabilir bir yöntem olarak belirlenmiştir<sup>[15,16]</sup>.

Bu çalışmada hastanemizdeki nozokomiyal kandida infeksiyonlarının türleri, etken *Candida* türleri ve duyarlılık paternlerini yukarıda belirtilen yöntemler ile belirleyerek ampirik tedavide kullanılacak ajanların planlanması için veri oluşturmak amaçlanmıştır.

## HASTALAR ve METOD

Çalışma prospektif olarak planlanmış ve çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi servis ve yoğun bakımlarında 1 Ocak 2004-30 Haziran 2004 tarihleri arasında yatırılarak izlenen, kan ve diğer vücut örneklerinin en az birinde infeksiyon etkeni olarak kabul edilen *Candida* türleri üreyen erişkin hastalar dahil edilmiştir.

1 Ocak 2004-30 Haziran 2004 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerde *Candida* üremesi saptanan hastalar izlendikleri klinikte değerlendirilmiş, üremenin infeksiyon etkeni olduğu belirlendikten sonra bu olgular çalışmaya dahil edilerek demografik verileri derlenmiş, etken olarak tanımlanan suşların tür tayini ve duyarlılık testleri yapılmıştır.

## Tanımlar

Nozokomiyal infeksiyonlar, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" in hastane infeksiyonu tanımlarına göre tanımlanmıştır.

İdrarında *Candida* türleri üreyen hastalarda kolonizasyon ve kontaminasyon ayırıcı tanısı yapılmış ve kandidürinin infeksiyon ile ilişkilendirildiği hastalar çalışmaya alınmıştır.

## Çalışma Değişkenleri

Altta yatan hastalıklar [diabetes mellitus, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hematolojik ve solid organ maligniteleri, kemik iliği ve solid organ transplantasyonları, yanık, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) infeksiyonu, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı], nötropeni (< 500/mm<sup>3</sup> nötrofil sayısı), son 1 ay içinde steroid kullanım öyküsü, intravasküler ve üriner sisteme yönelik kateter kullanımı, son 3 ay içerisinde majör cerrahi girişim öyküsü, total parenteral beslenme uygulanması, hemodiyaliz öyküsü, pankreatit varlığı, mekanik ventilasyon, son 1 hafta içinde

kan transfüzyonu kaydedilmiş ve değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Üreme süresi, hastanın hastaneye yatışından sonra kaçınıcı günde alınan klinik örnekte *Candida* ürediğini gösteren süre olarak kaydedilmiştir.

Kandidemi sonrası 30 gün içinde ölümler, kandidemi ile ilişkilendirilebilen mortalite olarak değerlendirilmiştir<sup>[17]</sup>.

## Mikrobiyolojik Teknikler

Merkez Laboratuvarı mikrobiyoloji bölümüne kültür için gönderilen klinik örneklerin [kan, idrar, plevral sıvı, asit sıvısı, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve yara sürüntüsü] sabouraud dekstroz agar (SDA) dahil olarak şekilde uygun besiyerlerine ekimi yapılmıştır<sup>[18]</sup>.

*Candida albicans* ön tanısı için germ tüp testi yapıldıktan sonra suşlar Merck firmasına ait Nickerson *Candida* elektif agarda (maya ekstraktı, pepton, glicin, D (+) glukoz, bizmut sülfid indikatörü, agar-agar) pasajlanarak +2-8°C'de saklanmıştır.

İzole edilen maya mantarları daha sonra ID32C ile tür tayini ve ATB Fungus 2 (Biomerieux., Fransa) ile duyarlılık testlerine tabi tutulmuştur.

ID32C 29 asimilasyon testi (karbonhidratlar, organik asitler ve aminoasitler), bir duyarlılık testi (sikloheksimid), bir kalorimetrik test (eskülin) ve bir negatif kontrol substratı içeren 32 kuyucuklu, tek kullanımlık plastik stripler içermektedir. Her bir izolatanın belirlenmiş kolonilerinden bir kısmı, aseptik olarak stok kültürüne inoküle edilmiştir. Homojenizasyondan sonra, inokulum süspansiyonu stripteki kuyucuklara inoküle edilmiş, stripin kapağı kapatılarak sistem 30°C'de 24-48 saat inkübe edilmiş ve stripler 24 ve 48. saatlerde gözle ve otomatize sistemle değerlendirilerek kuyucuklarda bulanıklığın varlığına göre pozitif ve negatif olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar, numerik biyokodlara dönüştürüldükten sonra izolatlar ID32C Analitik Profil İndeksi kullanılarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda 48 saatlik inkübasyonun ardından *Candida sake* olarak belirlenmiş olan 3 izolat 24 saatlik ek inkübasyonu takiben *Candida parapsilosis* olarak adlandırılmıştır. Ancak 2 izolat (*C. sake* ve *C. pulcherrima*) inkübasyon süresinin uzatılmasına ve asimilasyon testlerinin tekrarlanmasına rağmen aynı şekilde kodlanmış ve etken olarak kabul edilmiştir.

ATB Fungus 2 stripleri karşılıklı 16 çift kuyucuktan oluşur. Pozitif kontrol olarak kullanılan ilk çift ku-

yucuktan sonraki 15 çift kuyucuk çeşitli konsantrasyonlarda 4 antifungal ilacı içermektedir. Bu konsantrasyonlar minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerini belirlemeye yarar. Antifungal ilaçlar, 5-flusitozin, amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol olarak sıralanmıştır. Test edilen mantar ile hazırlanmış süspansiyondan 20 µL kültür vasatına (ATB F2 vasatı) aktarılmıştır. Homojenize edilen bu vasattan stripin her bir kuyucuğuna 135 µL olacak şekilde inoküle edilmiş, *Candida* türleri için 24 saat (± 2 saat) inkübasyon uygulanmıştır. *Candida* suşları için kontrol kuyucuklarındaki üreme yeterli değilse stripin okunması güç ya da imkansız olduğundan strip 24 saat inkübasyondan sonra yeniden okunmuştur. Inkübasyon aerop koşullarda ve 35°C (± 2°C)'de yapılmıştır.

Üretici firmanın önerisine göre amfoterisin B için MİK, üremenin tamamen inhibe olduğu (skor= 0) en düşük konsantrasyon, flukonazol, itrakonazol ve 5-flusitozin için ise, kalıntı üremelerin varlığı nedeniyle, 0, 1 ya da 2 skorunun elde edildiği en düşük ilaç konsantrasyonu olarak kabul edilmiştir.

Flukonazole intrensek direnci olan *Candida krusei* için test sistematik olarak dirençli şeklinde yorumlanmıştır.

Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, alta yatan klinik durumları ile tür tayini ve duyarlılık testlerinin sonuçlarının analizi SPSS versiyon 12.0 paket program ile yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında Students t-test ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca, alt değer, üst değer, sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların 124 (%77.5)'ü yoğun bakımlarda (dahiliye, reanimasyon, nöroloji, beyin cerrahi, genel cerrahi), 5'i onkoloji servisinde olmak üzere geri kalan 36 (%22.5)'i ise servislerde izlenmiştir. Hastalardan 21 (%13.1)'inde solid organ malignitesi, 9 (%5.6)'unda hematolojik malignite mevcuttu.

Çalışmaya alınan 160 hastanın 42 (%26.3)'ünde kandidemi, 104 (%65.0)'ünde üriner enfeksiyon ve 14 (%8.7)'ünde diğer nozokomiyal enfeksiyonlar saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri**

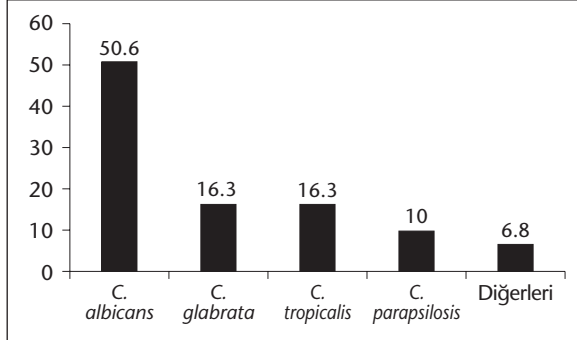
Karakteristik	Hasta sayısı (n= 160)	%
<b>• Yaş grubu</b>		
15-34	24	15.0
35-54	46	28.8
55-64	32	20.0
65 ve üzeri	58	36.3
<b>• Cinsiyet</b>		
Erkek	95	59.4
Kadın	65	40.6
<b>• Eşlik eden klinik durumlar</b>		
Diabetes mellitus	49	30.6
Serebrovasküler hastalık	38	23.8
Kronik karaciğer hastalığı	13	8.1
Kronik böbrek hastalığı	11	6.9
Hematolojik malignite	9	5.6
Solid organ malignitesi	22	13.8
Kemoterapi	9	5.6
Nötropeni	11	6.9
Kardiyovasküler hastalık	68	42.5
KOAH	9	5.6
Abdominal cerrahi	29	18.1
Toraks cerrahisi	8	5.0
Serebrovasküler cerrahi	15	9.4
Ortopedik cerrahi	15	9.4
Genitoüriner cerrahi	16	10.0
<b>• Hastaya uygulanan işlemler</b>		
Santral venöz kateterizasyon	77	48.1
Üretral kateterizasyon	135	84.4
Mekanik ventilasyon	38	23.8
Hemodiyaliz kateteri uygulanması	21	13.1
Arter hattı uygulanması	12	7.5
<b>• Diğer risk faktörleri</b>		
Steroid kullanımı	45	28.1
Kan transfüzyonu	62	38.8
Pankreatit	7	4.4
Hemodiyaliz	23	14.4
Total parenteral beslenme	93	58.1

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

**Tablo 2. Nozokomiyal kandida infeksiyonlarının dağılımı**

İnfeksiyon tipi	Hasta sayısı (n= 160)	%
• Üriner infeksiyon	104	65.0
• Kandidemi	42	26.3
• İntraabdominal infeksiyon	10	6.3
• Akciğer infeksiyonu	2	1.2
• Yumuşak doku infeksiyonu	1	0.6
• Menenjit	1	0.6
• Toplam	160	100

Yoğun bakımda izlenen hastalar ile servislerde izlenen hastalar arasında *Candida* türlerinin dağılımı açısından fark saptanmamıştır. En sık görülen *Candida* türü *C. albicans* (%50.6) olup, bunu *C. glabrata* (%16.3), *C. tropicalis* (%16.3), *C. parapsilosis* (%10.0), *C. krusei* (%3.1), *C. lusitanae* (%1.2) ve birer izolat ile *C. kefyr*, *C. sake* ve *C. pulcherrima* izlemiştir. *Candida* türlerinin dağılımı şematik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Candida türlerinin dağılımı.**

**Tablo 3. Kandidemisi olan ve olmayan hastalardan soyutlanan türler ve oranları**

<i>Candida</i> türleri	Kandidemi var		Kandidemi yok	
	Sayı (n= 42)	%	Sayı (n= 118)	%
• <i>Candida albicans</i> (n= 81)	18	42.9	63	53.4
• <i>Candida glabrata</i> (n= 26)	3	7.1	23	19.5
• <i>Candida tropicalis</i> (n= 26)	6	14.3	20	16.9
• <i>Candida parapsilosis</i> (n= 16)	11	26.2	5	4.2
• Diğer türler (n= 11)	4	9.5	7	5.9

Kandidemisi olan ve olmayan gruplarda tür dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. *C. parapsilosis*'in diğer türlere göre daha yüksek oranda kandan soyutlandığı belirlenmiştir ( $p= 0.01$ ). *C. parapsilosis*'in %68.8'i kan kültürlerinden soyutlanmıştır.

Soyutlanan 160 *Candida* suşundan 134'üne antifungal duyarlılık testi yapılmıştır. Test yapılan suşların 70 (%52.2)'i *C. albicans* olarak tanımlanmıştır. Duyarlılık testi yapılan türlerde flusitozin, amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol duyarlılığına bakılmıştır. Soyutlanan türlere göre ilaç direnci Tablo 4'te özetlenmiştir.

*C. parapsilosis*'te hiçbir antifungal ilaca direnç saptanmadığı, *C. krusei*'nin intrinsek dirençli olması nedeniyle tüm izolatlarda flukonazole dirençli olduğu, bir suş dışında flusitozin direnci olmadığı dikkati çekmiştir. Amfoterisin B için MİK  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  duyarlı olarak kabul edildiğinde hiçbir türün bu ilaca dirençli olmadığı saptanmıştır.

Kandidemisi olan ve olmayan grupta hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Yatış tarihinden sonra ortalama üreme süresi bütün hastalar için  $20.0 (\pm 18.5)$  gün olup, kandidemili hastalarda bu süre daha geç olarak belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ). Kandidemisi olan hastalarda ortalama üreme süresi  $28.7 \pm 25.4$  [median: 17.5 (2-107)] gün iken, diğer kandida infeksiyonlarında ortalama süre  $16.9 \pm 14.2$  [median: 12.50 (2-61)] gün olarak belirlenmiştir. *C. parapsilosis* üreyen hastalarda hastanede ve yoğun bakım ünitesinde daha uzun süreli yatış ve üreme süresinde uzunluk dikkati çekmiştir ( $p= 0.027$ ) (Tablo 5).



**Tablo 4. Türlerin ilaç direnci**

Türler (n= 134)	Kandidemi	Diğer enfeksiyonlar	Antifungal ilaç	Dirençli izolat sayısı* Toplam (D + OD)
• <i>Candida albicans</i> (n= 70)	17	53	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	0
			Flukonazol	3 (3 + 0)
			İtrakonazol	11 (8 + 3)
• <i>Candida parapsilosis</i> (n= 14)	10	4	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	0
			Flukonazol	0
			İtrakonazol	0
• <i>Candida tropicalis</i> (n= 22)	5	17	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	0
			Flukonazol	6 (6 + 0)
			İtrakonazol	7 (6 + 1)
• <i>Candida glabrata</i> (n= 18)	2	16	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	0
			Flukonazol	0
			İtrakonazol	7 (4 + 3)
• <i>Candida krusei</i> (n= 4)	1	3	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	1 (0 + 1)
			Flukonazol	4 (4 + 0)
			İtrakonazol	3 (3 + 0)
• Diğer türler (n= 6)	2	4	Amfoterisin B	0
			5-flusitozin	1 (1 + 0)
			Flukonazol	0
			İtrakonazol	0

\* Parantez içindeki sayılardan artının önündeki değer direnci, ardındaki değer flukonazol ve itrakonazol için doza bağlı duyarlılığı, flusitozin için ise orta derecede direnci göstermektedir.

D: Direnç, OD: Orta derecede direnç veya doza bağlı duyarlılık.

**Tablo 5. *Candida* türlerine göre hastanede kalış süresi ve üreme süresi**

<i>Candida</i> türleri	YBY	HTY	ÜS
	Ort ± SS Ortanca (AD-ÜD)	Ort ± SS Ortanca (AD-ÜD)	Ort ± SS Ortanca (AD-ÜD)
• <i>Candida albicans</i> (n= 81)	18.3 ± 21.5 15.0 (0-140)	37.83 ± 34.0 26 (3-180)	18.6 ± 18.0 14 (2-107)
• <i>Candida glabrata</i> (n= 26)	20.7 ± 17.5 14.00 (0-59)	32.2 ± 27.6 28.5 (3-34)	15.6 ± 15.9 8.5 (2-65)
• <i>Candida parapsilosis</i> (n= 16)	34.9 ± 22.4 37.0 (0-75)	48.1 ± 25.6 44.0 (9-118)	29.4 ± 24.8 24.5 (2-116)
• <i>Candida tropicalis</i> (n= 26)	27.3 ± 26.2 20.0 (0-104)	43.1 ± 29.0 37.0 (10-104)	26.2 ± 16.3 25.5 (4-56)
• Diğer türler (n= 11)	22.4 ± 19.5 20.0 (0-55)	28.0 ± 21.5 25.0 (5-75)	12.6 ± 15.8 9.0 (3-59)
• Toplam (n= 160)	22.1 ± 22.1 16.5 (0-140)	38.1 ± 30.8 32.0 (3-180)	20.0 ± 18.5 15.0 (2-107)

YBY: Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, HTY: Hastanede toplam yatış süresi, ÜS: Üreme süresi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, AD: Alt değer, ÜD: Üst değer.

Takip edilen hastaların 76 (%47.5)'sı eksitus olmuştur. Çalışmada kabul edilen tanıma göre ölümlerin %89 (n= 68)'unun kandida infeksiyonuna eşlik ettiği belirlenmiştir. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin diğer nedenlere bağlı ölüm risk faktörlerinden bağımsız olarak irdelenebilmesi için hesaplamalar 30 günden sonra kaybedilen hasta sayısı (n= 8) çıkarılarak 152 hasta üzerinden yapılmıştır. Kandidemi olan ve olmayan hasta grupları arasında 30 gün içerisindeki mortalite oranı açısından fark olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla %52.4'e karşı %39, p> 0.05).

## TARTIŞMA

Bu çalışma nozokomiyal infeksiyon etkeni *Candida* türlerinin tanımlanmasına ve öneminin vurgulanmasına yönelik olarak planlanmış prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Özellikle kandidemi başta olmak üzere diğer nozokomiyal kandidal infeksiyonların en sık etkeni *C. albicans* olarak bilinmekle birlikte, bu çalışmada da görüldüğü gibi diğer *Candida* türleri de etken olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>[19,20]</sup>. Yaptığımız çalışmada soyutlanan *Candida* türleri içinde *C. albicans* en sık görülen tür olmakla birlikte (%50.6), bu oranın *albicans* dışı türler lehine arttığı dikkati çekmektedir. Geçmişte hastanemizde rutin tür tayini ve duyarlılık testlerinin yapılamamış olması nedeniyle *Candida* türlerinin insidansındaki değişiklik ve *albicans* ve *albicans* dışı türler arasında dönüşüm ile ilaç duyarlılıklarındaki değişim konusunda oranlamalar ve karşılaştırma yapılamamaktadır. Özellikle *albicans*-dışı türler içinde en sık soyutlanan *C. tropicalis* (%16.3) ve *C. glabrata* (%16.3), flukonazole hızla direnç geliştirebilen ve direnç oranları yıllar içinde artan izolatlar olup, ilaç direnci ve tedavi sorunlarını da beraberinde getirmektedir<sup>[21-23]</sup>.

Kandidemi tüm hastalarımızın %26.2'sinde saptanmıştır. Çoğunluğu yoğun bakımda izlenen hastalardan (%76.2) en sık olarak *C. albicans* (%42.9), 2. sıklıkta *C. parapsilosis* (%26.2) soyutlanmıştır. *C. parapsilosis*'in *albicans* dışı diğer türlere göre daha yüksek oranda olduğu ve %68.8'inin kan kültürlerinden soyutlandığı belirlenmiştir (p= 0.01). *C. parapsilosis* literatürde kateter kullanımı ve total parenteral beslenme ile ilişkili ve dolaşım sistemi infeksiyonlarından sorumlu tutulan tür olarak anılmaktadır<sup>[6]</sup>. Bu bulgular Türkiye'de yapılmış bazı çalışmalara benzerdir<sup>[24-26]</sup>.

Kandidemi önemli bir tıbbi sorundur ve insidansı son 3 dekada artmıştır<sup>[7]</sup>. Çeşitli çalışmalarda kandidemiye atfedilmiş mortalite %60-80 gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir<sup>[27,28]</sup>. Farklı çalışmalarda kandidemi ile ilişkilendirilmiş mortalite için, mortalite sırasında kandidemi nedeniyle tedavi alma, kandideminin tespit edilmesinden sonraki 1-3 ay içerisinde olan mortalite gibi farklı tanımlar kullanılmıştır. Bizim serimizde *Candida*'ya atfedilen mortalite üremeden sonraki 1 ay içerisinde olan mortalite olarak kabul edilmiştir<sup>[17,29]</sup>. Buna göre mortalite, kandidemili hastalarda %52.4, diğer kandidal infeksiyonlarda %39 ve total mortalite %42.5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran önceki çalışmalara benzerdir<sup>[29]</sup>.

Çalışmamızda flukonazole direnç oranı *C. albicans* için %4.3, *albicans* dışı türler için %15.6 olarak belirlenmiştir. Arıkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *C. albicans*'ta direnç oranı %30 kadar yüksek bulunmuşken, Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada *C. albicans* suşlarında flukonazole direnç %2.5 olarak belirlenmiştir<sup>[30,31]</sup>. Diğer bir çalışmada *C. albicans*'ta flukonazol direnci %1.2, itrakonazol direnci %0.9 olarak bildirilmiştir<sup>[32]</sup>. Chen ve arkadaşlarının geniş hasta grubu ile yaptığı bir başka çalışmada dolaşım sisteminden soyutlanan *Candida* türlerinde flukonazol direnci %0.7 gibi düşük bir oranda saptanmıştır<sup>[33]</sup>. Bu farklılıklar her hastanenin kendi verilerini elde etmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bunun dışında tespit ettiğimiz yüksek azol direnci azollerin klinikte uygunsuz kullanımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu konuya dikkati çekmektedir. Özellikle üriner sistemden soyutlanan *Candida* türlerinde infeksiyon, kolonizasyon ve kontaminasyon ayırımının uygun yapılmaması nedeniyle sık sık azol kullanılması, antifungal tedavinin etkinliğini gelişen ve gelişmekte olan direnç nedeniyle tehdit etmektedir.

*C. glabrata* kolaylıkla azol direnci geliştirebilen bir türdür ve yapılan çalışmalarda nozokomiyal infeksiyonlarda görülme sıklığı artmaktadır<sup>[32]</sup>. Soyutlanan *C. glabrata* türlerinin hiçbirinde sevindirici olarak flukonazole direnç saptanmamıştır. Bu durumun hasta popülasyonumuzda, flukonazol profilaksisine ihtiyaç gösteren hasta grubunun (örn. HIV ile infekte hastalar ile transplant hastaları) olmayışından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir nokta da itrakonazol direncinin *C. albicans*'ta %11.4, *albicans*

dışı türlerde ise %26.5 gibi yüksek oranda bulunmasıdır. Flukonazole dirençli 13 izolatın 12 (%92.3)'sinde itrakonazole çapraz direnç saptanmıştır. Flukonazol ile itrakonazol arasında çapraz direnç sık görülen bir durum değildir (özellikle *C. glabrata* için)<sup>[34]</sup>. Bu çapraz dirençten sorumlu mekanizmanın sıklıkla ef-luks olduğu çalışmalarda gösterilmiştir<sup>[35]</sup>. Bu gözlem flukonazole dirençli izolatlarda yeni triazolollerin (vorikonazol, ravukonazol gibi) etkisi konusundaki endişeleri artırmaktadır. Yeni ve eski triazololler arasındaki çapraz direncin kanıtları, yapılan in vitro çalışmaları gösterilmiştir<sup>[36]</sup>.

Çalışmamızda amfoterisin B in vitro en aktif ilaç olarak bulunmuştur. Pek çok çalışmada flukonazole dirençli suşların özellikle de *C. krusei*'nin in vitro olarak amfoterisin B'ye dirençli olduğu bildirilmektedir.<sup>[35,37,38]</sup> *C. krusei* ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere hastalarımızın hiçbirinde amfoterisin B direnci saptanmamıştır. Amfoterisin B ile flukonazol direnç oranı arasındaki bu farkın, antifungal etki mekanizmalarından, kullanım sıklığındaki farktan, ilaca direncin farklı moleküler mekanizmaların oluşundan kaynaklanması mümkündür<sup>[18]</sup>. Ancak CLSI yöntemi kullanılarak elde edilen amfoterisin B MİK değerlerinin aralığı dar olduğundan, bu yöntemin klinik olarak amfoterisin B'ye dirençli *Candida* izolatlarını belirleme kapasitesi düşüktür ve sonuç olarak amfoterisin B direncinin gerçek prevalansı bilinmemektedir<sup>[21,35]</sup>.

*Candida* izolatlarının %90.3'ü flukonazole hassas olarak belirlenmiştir. Serimizdeki hasta grubu içinde az sayıda hematolojik kanser ve kemik iliği nakli yapılan hasta olması ve yoğun bakımda izlenen hastalarımızda flukonazol profilaksisinin yapılmayışının duyarlılığı olumlu etkilediğini düşünmekteyiz. Bu durum, toksisitesinin göreceli olarak azlığı, kullanım kolaylığı, maliyeti ve elde edilebilirliği ile birleştirildiğinde, hastanemiz için flukonazolün kandida enfeksiyonların başlangıç tedavisinde en uygun ilaç olduğuna işaret etmektedir.

Kan kültürlerinden soyduğumuz *albicans* dışı *Candida* türlerinden *C. pulcherrima*, 1977 yılından önce çok nadir olarak saptanan, bu tarihten sonra sıklığında artış meydana gelen bir türdür. Başta onikomikoz olmak üzere yüzeysel mantar enfeksiyonlarından sorumlu tutulan ve kültürüne gerek görülmeden etkenin insan materyallerinden soyulanmasının önemli olmadığını savunan çalışmalar yapılmıştır<sup>[39]</sup>. Bu etkenin çalışmamızda kan kültüründen elde edilmesi invaziv enfeksiyonlara yol açabileceği ve klinik öneme sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Günümüzde antifungal duyarlılık testlerinin, sonuçların eldesinde gecikme, maliyet ve farklı kandida enfeksiyonlarda tüm ilaçlar için klinik yanıt ile MİK arasında iyi tanımlanmış ilişki olmaması gibi kısıtlamalar içerdiği bilinmektedir. Şu an için hastaların tüm kandidemi atakları için rutin antifungal duyarlılık testleri bazı yazarlar tarafından önerilmemektedir<sup>[18,34]</sup>. Bununla birlikte çeşitli kısıtlamalara rağmen bu testlerin şu an için klinisyene *Candida* türleri ile enfekte hastaların tedavi kararında yararı olduğu kesindir. Bu konuda daha geniş, multi-disipliner çalışmalara ve yeni in vitro duyarlılık yöntemleri ile ilgili araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections including the role of microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-42.
2. Tümbay E. *Candida* türleri. Ustaçelebi Ş (editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:1081-6.
3. Wolff M, BrunBuisson C, et al. The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microbiol Infect* 1997;3 (Suppl. 1):S36-S47.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-44.
5. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Gonçalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: A prospective look at clinical microbiology aspect. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:542-49.
6. Jarwis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
7. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An internationale consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
8. Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
9. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
10. Uzun Ö, Anaissie EJ. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl. 2):S95-S101.
11. Nationale Committee for Clinical and Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard M27-A. *Vilanova, PA: NCCLS*, 1997.



12. Casadevall A, Spitzer ED, Webb D, Rinaldi MG. Susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from patients with recurrent cryptococcal meningitis to amphotericin B and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1383-6.
13. Ramani R, Gromadzki S, Pincus DH, Salkin IF, Chaturvedi V. Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36:3396-8.
14. Fricker-Hidalgo H, Vandapel O, Duchesne MA, Mazoyer MA, Monget D, Lardy B, et al. Comparison of the new API Candida system to the ID 32C system for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol* 1996;34:1846-8.
15. Quindós G, Salesa R, Carrillo-Muñoz AJ, Lipperheide V, Jáudenes L, San Millán R, et al. Multicenter evaluation of ATB fungus: A standardized micromethod for yeast susceptibility testing. *Chemother* 1994;40:245-51.
16. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol* 2001;44:643-58.
17. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2005;5:22-6.
18. Reisner BS, Woods GL, Thomson RB, Larone DH, Garcia LS, Shimizu RY. Specimen processing. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 1999: 64-104.
19. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
20. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
21. Collin B, Clancy CJ, Nguyen MH. Antifungal resistance in non-*albicans* *Candida* species. *Drug Resist Updat* 1999;2:9-14.
22. Sanghard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: Molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002;2:73-85.
23. Yang YL, Ho YA, Cheng HH, Ho M, Lo HJ. Susceptibilities of *Candida* species to amphotericin B and fluconazole resistance in *Candida tropicalis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:60-4.
24. Ener B, Sınırtaş M, Akalın H, HacıMustafaoğlu M, Özakin C, Gedikoğlu S ve ark. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Dergisi* 1998;12:85-8.
25. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. *Klinik Dergisi* 2000;13:28-31.
26. Yücesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2000;14:71-8.
27. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancredi C, Baume D, Andremont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: A case control study. *J Clin Microbiol* 1988;26:429-32.
28. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238-45.
29. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:155-61.
30. Ankan S, Gür D, Akova M. Klinik önem taşıyan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1995;9:139.
31. Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Arısoy AS. İnfeksiyon etkeni olan *Candida albicans* suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1998;28:103-6.
32. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;1519-27.
33. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:71-7.
34. Wong-Beringer A, Hindler J, Brankovic L, Muehlbauer L, Steele-Moore L. Clinical applicability of antifungal susceptibility testing on non-*Candida albicans* species in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:25-31.
35. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002;359:1135-44.
36. Phaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Rice C, Tendolkar S, et al. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1723-7.
37. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center; in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003; 82:309-21.
38. Kremery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002;50:243-60.
39. Pospisil L. The significance of *Candida pulcherrima* findings in human clinical specimens. *Mycoses* 1989;32:581-3.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Behice KURTARAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve  
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
Adana-Türkiye

E-posta: behicekurtaran@gmail.com