

Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Retrospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim

Dilay DEMİRAYAK¹, Fahir ÖZKALEMKAŞ², Beyza ENER³, Vildan ÖZKOCAMAN²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Candida türleri hastanede yatan hastalarda özellikle hematolojik maligniteli hastalarda önde gelen invazif fungal enfeksiyon etkenidir. Bu çalışma, hematolojik maligniteli hastalarda kandidemi prevalansını, mortalite ile ilişkili kontrol edilebilir risk faktörlerini ve antifungal direnci belirlemeyi, ampirik antifungal tedaviye rehberlik edecek ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacak bilgiler elde etmeyi amaçlamaktadır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2009-2016 yılları arasında *Candida* kan kültürü pozitif saptanan hematolojik maligniteli hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, antifungal duyarlılıkları ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Hematolojik maligniteleri olan 2489 hastanın 45'inde 45 kandidemi atağı saptandı. Bu hastaların büyük çoğunluğu akut lösemi hastalarıydı (%75.5). Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hastalarda kandidemi insidansını %1.8 bulduk; akut lösemili hastalarda ise bu oran %2.3 idi. Hastaların tür dağılımında *C. albicans* dışı türler hakimdi (38/45, %84,4). Genel olarak yatan hastalara kıyasla hematolojik malignitesi olan hastalarda *C. krusei* ve *C. tropicalis* daha yaygındı. *C. parapsilosis* her iki grupta da kandidemi için yaygın bir etkeni. Antifungal direnci, flukonazole karşı sadece iki *C. parapsilosis* izolatında antifungal direnci gözlemlendi. Toplam 30 günlük ölüm oranı %55,5 idi. Mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri hipoalbuminemi, aktif hastalık, septik şok ve monoterapi almaktı. Sonuç olarak, tedavisindeki gelişmelere rağmen, kandida ilişkili mortalitede önemli bir azalma sağlanamamıştır. Kandidemi tedavisinde lokal epidemiyolojik çalışmalar hala önemini korumaktadır. *C. parapsilosis*, kötü kateter yönetiminin bir göstergesi olarak kabul edilir. Çalışmamızda *C. parapsilosis* yüksek oranda tespit edilmiş ve antifungale direnci gösteren tek tür olmuştur. Bu, kandidemi ile mücadelede iyi kateter yönetiminin önemini yanı sıra ampirik antifungal tedavi stratejilerinde epidemiyolojik çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi. Hematolojik malignite. Akut lösemi. Mortalite. Risk faktörleri. Antifungal duyarlılık.

A Retrospective Analysis of the Clinical Features of Candidemia Cases with Acute Leukemia: Single-Center 8-Year Experience

ABSTRACT

Candida species are the leading cause of invasive fungal infections in hospitalized patients, especially those with a hematological malignancy. The present study aims to determine the prevalence of candidemia, controllable risk factors associated with mortality, and antifungal resistance in patients with hematological malignancy and in light of these information, to obtain information that would guide empirical antifungal treatment, and to contribute to development of infection control strategies as well. We retrospectively reviewed demographical data, laboratory results, antifungal susceptibility, and treatment outcomes of patients with hematological malignancy who were found to have positive blood culture results for *Candida* between 2009 and 2016 in Hematology Clinic of Uludağ University, Faculty of Medicine Hospital. 45 candidemia episodes were detected in 45 of 2489 patients with hematological malignancies. Majority of these patients had acute leukemia (%75.5). We found the incidence of candidemia in patients with hematological malignancy as %1.8; and this rate was %2.3 in patients with acute leukemia. Species other than *C. albicans* were dominant in the species distribution of the patients (38/45, 84.4%). *C. krusei* and *C. tropicalis* were more common among patients with a hematological malignancy in comparison to other inpatients in general. *C. parapsilosis* was a common agent for candidemia in both groups. Antifungal resistance was observed in only two *C. parapsilosis* isolates, against fluconazole. The overall 30-day mortality rate was %55.5. Independent risk factors associated with mortality were hypoalbuminemia, active disease, septic shock, and to receive monotherapy. In conclusion, despite improvements in its treatment, no significant reduction has been achieved in the associated mortality. Local epidemiological studies are still important in the treatment of candidemia. *C. parapsilosis* is considered to be an indicator of bad catheter management. In our study, *C. parapsilosis* was detected at a high rate, and it was the only species showing antifungal resistance. This underscores the significance of good catheter management in the fight against candidemia, as well as the importance of epidemiological studies in empirical antifungal treatment strategies.

Keywords: Candidemia. Hematological malignancy. Acute leukemia. Mortality. Risk factors. Antifungal susceptibility.

Geliş Tarihi: 19.Ekim.2022
Kabul Tarihi: 11.Ocak.2023

Dr. Dilay DEMİRAYAK
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Eskişehir
Tel: 505 561 82 32
E-posta: dilaydemirayak@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Dilay DEMİRAYAK: 0000-0001-5926-6813
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X
Beyza ENER: 0000-0002-4803-8206
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar başvuru anında mevcut veya enkübasyon döneminde olmayan, hastanede alınan ve hasta yatarken veya taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Günümüzde tanı ve tedavi amaçlı yapılan invazif girişimler, bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısındaki artış ve beklenen yaşam süresinde uzama, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların artışını da beraberinde getirmiştir. Daha önceki yıllarda sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan etkenler genellikle gram negatif ve pozitif bakteriler iken son on yılda bunları artan oranlarda mantarlar izlemektedir¹.

İnvazif fungal enfeksiyonlar, erken tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yaygın kullanımına rağmen genellikle ağır seyirli, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklardır. *Candida* ve *Aspergillus* türleri, invazif fungal enfeksiyonlara en sık yol açan fungal etkenlerdir².

Candida türleri insan da dahil birçok memeli hayvanın gastrointestinal sistem (GİS) ve cilt florasında bulunmaktadır. Kanda *Candida* türlerinin tespit edilmesine kandidemi denir ve akut invazif kandidoz olgularının yaklaşık %50'sine tespit edilebilir³. Birçok ülkede sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının üçüncü en sık nedeni *Candida* türleridir⁴. Tedavide kaydedilen yeni gelişmelere rağmen değişen etken profili ve dirençli suşların yaygınlığının artması, tedavi başarısızlıklarına, hasta kayıplarına ve büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır.

Uzun süren nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik ve immunsupresif kullanımı, hematolojik maligniteler, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, invazif kateter kullanımı, majör cerrahi, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, parenteral beslenme, GIS bütünlüğünün bozulması, malnütrisyon, mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliği, ileri yaş, hastanede uzun yatış süresi, diyare ve H2 reseptör blokörü kullanımı kandidemi gelişmesinde kanıtlanmış başlıca risk faktörleridir⁵.

Kandidemide en sık karşılaşılan etken *C. albicans* olmakla beraber, *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin (özellikle *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. Krusei*, *C. glabrata*) giderek arttığı görülmektedir⁶. Kandidemi etken spektrumu ve insidansı, yıldan yıla, ülkeden ülkeye, merkezler arasında, aynı merkezde zaman içerisinde değişmektedir⁷. Bunun en önemli nedeni, proflaktik ve ampirik olarak azol grubu (özellikle flukonazol) ilaçların yoğun kullanılmasıdır^{8,9}.

Tedavinin ana basamakları antifungal ajanlar, altta yatan hastalığın kontrolü ve varsa santral venöz kateterin çıkarılmasıdır. Kandidemi gelişmeden önce maruz kalınan antifungaller, hastanın klinik stabilitesi,

karaciğer ve böbrek fonksiyonları, merkezin *Candida* epidemiyolojisi, antifungal tedavide yol göstericidir².

Kandidemi tanısı kesinleşen hastalarda santral venöz kateterin çıkarılma kararı henüz kesin netlik kazanabilmiş değildir². IDSA 2016 kılavuzda göre, kandidemili nötropenik olmayan hastalarda kateterin güvenli bir şekilde çıkarılabildiği durumlarda, mümkün olan en erken dönemde kateterin çıkarılması; nötropenik hastalarda ise kandidemi kaynağı olarak endojen floranın (özellikle GIS) baskın olması nedeniyle her hasta için bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilmektedir². Kateter çıkarılmadığı durumlarda lipid içerikli AmB veya ekinokandin kullanımı yaygın kabul gören ortak yaklaşımdır^{2,10}.

IDSA tüm kan dolaşımı ve diğer klinik olarak ilgili *Candida* izolatlarının azol duyarlılığının test edilmesini önermektedir. *C. glabrata* veya *C. parapsilosis* ile enfekte olan hastalar öncesinde bir ekinokandin ile tedavi edilmiş ise ekinokandin duyarlılığı açısından test edilmelidirler². ECIL-6 kılavuzunda da fungemi hastalarında tedaviye duyarlılık testlerine göre yön verilmesi vurgulanmaktadır¹⁰.

Her merkezin kendi kandidemi insidansını, insidansın yıllara göre değişimini, kandidemilerdeki tür dağılımını ve antifungal duyarlılık paternini belirlemesi proflaktik ve ampirik tedaviye yön verme açısından önemlidir. Hematolojik maligniteli hastalarda kandidemiye ilişkin insidans, mortalite ve epidemiyolojik veriler spesifik bir hasta grubu olması nedeniyle oldukça sınırlıdır.

Bu retrospektif çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede, 2009-2016 yılları arasında hematoloji kliniğinde yatan, hematolojik maligniteye sahip, 18 yaşından büyük hastalarda kandidemi ile ilgili son deneyimlerimizi gözden geçirdik. Bu hastalardaki kandidemi sıklığı, etken dağılımı, klinik özellikleri, antifungal duyarlılık paternlerini belirleyerek bu bilgiler ışığında ampirik antifungal tedaviye yol gösterici bilgiler elde edilmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında erişkin hematoloji kliniğinde yatan hematolojik maligniteli 2489 hastanın kan kültürleri hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak incelendi, 45 hastada en az bir kandida üremesi tespit edildi.

Klinikte yatmaktayken alınan kan kültürlerinden en az birinde *Candida* türlerinin üremesi, kandidemi olarak tanımlandı. Aynı *Candida* türüne bağlı tekrarlayan kandidemi ataklarından sadece ilk kandidemi atağı değerlendirmeye alındı. İlk üremeyi takip eden 30 gün

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

içindeki aynı tür üremeler tek atak olarak tanımlandı¹¹. SVK'ı olan hastalarda, kateter ucu ve perkütan alınan kan kültüründe aynı mikroorganizmanın üremesi kateter ilişkili kandidemi olarak değerlendirildi.

Mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olması nötropeni; 100/mm³'ün altında olması derin nötropeni; lökosit sayısının \geq 10.000/mm³ olması lökositoz; \leq 4.000/mm³ olması lökopeni, trombosit sayısının <150000/mm³ olması trombositopeni olarak kabul edildi. Serum albümin düzeyinin <3,5 g/dl olması hipoalbuminemi olarak değerlendirildi¹². Aynı kan kültüründe ya da 72 saat içinde alınan kan kültürlerinde bakteri üremesi saptanması eşzamanlı bakteriyemi olarak tanımlandı. Sağkalım, ilk pozitif üreme sonrası 30 günlük sağkalım olarak değerlendirildi. Kandidemi sonrası 30 gün içinde görülen ölümler, nedeninden bağımsız olarak kandidemi ilişkili mortalite olarak değerlendirildi¹¹.

Hastaların demografik özellikleri, alta yatan hematolojik malignitenin türü, risk faktörleri, etkenin türü, antifungal direnç paterni, uygulanan tedavi ve tedavi sonucu ile merkezimizin kandidemi insidansı kaydedildi.

Mikrobiyolojik Tetkikler

Hastalardan alınan kan kültürleri laboratuvara ulaştırılarak BACTEC 9000 otomatize kan kültür sistemine (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD) yerleştirildi. Üreme sinyali alınan örneklerden öncelikle Gram boyama yapılarak maya hücresi olup olmadığına bakıldı. Gram boyamada maya hücresi görülenler, içinde antibiyotik bulunan Sabouraud's Dextrose Agar SDA besiyerine pasajlandı. Pasajlar 24-48 saat hem 30°C hem de 37°C'da tutularak kolonilerin oluşması beklendi. Oluşan koloniler çimlenme borusu testi, mısır unu-tween 80 besiyerindeki morfoloji, kromojenik besiyeri morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri (API ID 32 C; bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) ile tanımlandı. Kan kültüründe üreyen izolatlardan bir kısmına Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 referans mikrodilüsyon yöntemine göre antifungal duyarlılık çalışıldı. Mikrodilüsyon plakları 39°C'da 24 saat enkübe edildi. Sonuçlar CLSI'n yenilenmiş klinik sınır veya epidemiyolojik eşik değerlerine göre yorumlandı^{13,14}.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanıldı.

Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda betimleyici değerler ortalama ve standart sapma olarak, diğer durumda medyan (min-maks) değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alındı. İstatistiksel analizler SPSS V21 ve Epi-Info paket programları ile yapıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 47,1 (20-76) olup, %60'ı erkek idi.

1. Risk faktörleri

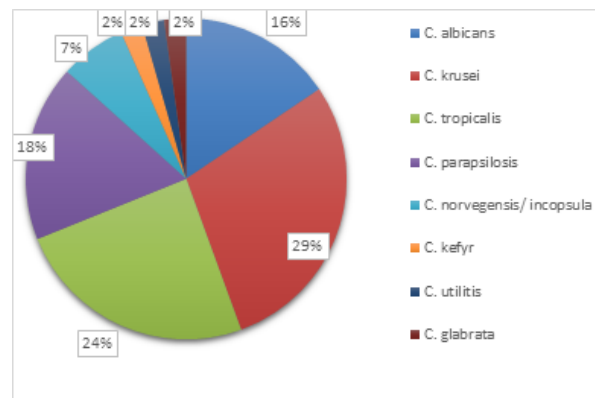
Hastaların tamamının, bilinen risk faktörlerinden en az birine sahip olduğu görüldü. Hastaların risk faktörleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I. Olgularda kandidemi için risk faktörleri

	Sayı (%)
Antibiyotik kullanımı	45 (%100)
30 gün içinde kemoterapi öyküsü	35 (%77,8)
Nötropeni varlığı (<500/mm ³)	32 (%75,6)
Derin nötropeni varlığı (<100/mm ³)	30 (%66,7)
Steroid kullanımı	24 (%53,3)
SVK varlığı	22 (%48,9)
TPN öyküsü	13 (%28,9)
Son üç ayda hastaneye yatış öyküsü	10 (%22,2)
Eşlik eden bakteriyemi varlığı	8 (%17,8)
Cerrahi operasyon öyküsü	3 (%6,7)
Mekanik ventilatör (MV) öyküsü	2 (%4,4)
YB yatış öyküsü	0 (%0)

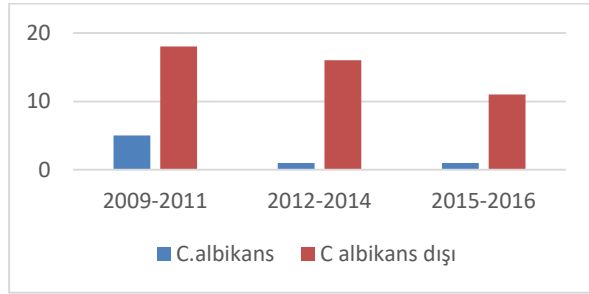
2. Tür dağılımı

Hastaların tür dağılımı incelendiğinde; *C. albicans* dışı türlerin hâkim olduğu görüldü. Atakların sadece 7'sinde (%15,5) *C. albicans*, 38'inde (%84,4) *C. albicans* dışı türler saptandı. *C. krusei* 13 (%28,8), *C. tropicalis* 11 (%24,4), *C. parapsilosis* 8 (%17,7), *C. norvegensis* 3 (%6,6), *C. utilis*, *C. glabrata* ve *C. kefyr* birer (%2,2) atakta etkili. *Candida* türlerinin dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1: *Candida* türlerinin dağılımı

Yıllar içinde tüm hasta gruplarında tür dağılımında *C. albicans* dışı türler lehine değişimler saptandı. Çalışmamızda 2009-2016 yıllarını 3'er senelik gruplara ayırdığımızda; *C. albicans*'ın sıklığının azaldığı ve *C. albicans* dışı türlerin ağırlık kazandığı görülmektedir. 2015-2016 yıllarında *C. albicans*'ın %8'e gerilediği, *C. albicans* dışı türlerin %92'ye yükseldiği görülmüştür. Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2:

Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımı

Candida türlerine göre demografik ve laboratuvar bulgular karşılaştırıldığında monosit sayısı *C. albicans* dışı türlerde daha yüksek saptandı ($p=0,016$). Diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı. *Candida* alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II: *Candida* alt türlerinin demografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı (n=38)	<i>C. albicans</i> (n=7)	p
Erkek cinsiyet ^b	23 (60,5)	4 (57,1)	1,000
Yaş, (65<) ^b	2 (5,3)	2 (28,6)	0,108
Hemoglobin (gr/dl) ^a	9,2 (6,3-11,9)	8,6 (6,1-11,1)	0,47
Anemi ^b	31 (81,6)	5 (71,4)	0,614
Lökosit sayısı (/mm ³) ^a	340 (10-16400)	1320 (120-5700)	0,11
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) ^a	20 (0-13000)	700 (10-3540)	0,077
Nötropeni varlığı ^b	29 (76,3)	3 (42,9)	0,168
Derin nötropeni (<500 /mm ³) ^b	27 (71,1)	3 (42,9)	0,199
Trombosit sayısı ^a	30100 (4700-235000)	41000 (13500-207000)	0,301
Trombositopeni ^b	34 (89,5)	5 (71,4)	0,230
Monosit sayısı ^a	8 (0-1000)	157 (7-902)	0,016
Mortalite ^b	23 (60,5)	2 (28,6)	0,214

^a ortanca (minimum-maksimum), ^b n (%).

3. Tür ve risk faktörü ilişkisi

Candida türleri, risk faktörlerine göre karşılaştırıldığında *C. albicans* ile *C. albicans* dışı türler arasında anlamlı bulguya rastlanmadı. *Candida*

alt türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı Tablo III'te görülmektedir.

Tablo III. *Candida* alt türlerine göre risk faktörlerinin dağılımı

Parametreler	<i>C. albicans</i> dışı (n=38)	<i>C. albicans</i> (n=7)	p
SVK öyküsü ^b	19 (50)	3 (42,9)	1,000
TPN öyküsü ^b	10 (26,3)	3 (42,9)	0,394
MV öyküsü ^b	2 (5,3)	0 (0)	1,000
Operasyon öyküsü ^b	2 (5,3)	1 (14,3)	0,405
Eş zamanlı bakteriyemi öyküsü ^b	8 (21,1)	0 (0)	0,321
Kullanılan antibiyotik sayısı ^a	5 (1-7)	5 (3-6)	0,939
YB yatış öyküsü ^b	0 (0)	0 (0)	-
Son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü ^b	10 (26,3)	0 (0)	0,320
Üreme öncesi yatış süresi ^a	20 (1-76)	21 (4-68)	0,363
Diyaliz varlığı ^b	1 (2,6)	0 (0)	1,000
DM varlığı ^b	3 (7,9)	0 (0)	1,000
Antifungal maruziyeti ^b	33 (86,8)	6 (85,7)	1,000
Aktif hastalık varlığı ^b	31 (81,5)	6 (85,7)	1,000

^a ortanca (minimum-maksimum), ^b n (%).

4. Mortalite

Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, kaybedilen grupta hipoalbuminemi istatistiksel olarak daha sık görüldü ($p=0,021$). Diğer risk faktörleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvarı Tablo VI'de görülmektedir.

Tablo VI: Yaşayan ve kaybedilen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları ortanca (minimum-maksimum); b n (%); c ort±Stand Sap.

	Yaşayan (n=20)	Kaybedilen (n=25)	p
Yaş ^c	44,25 ± 13,13	49,44±15,11	0,232
Yaş, (65<ya üstü) ^b	1 (%5)	3 (%12)	0,617
Cinsiyet (erkek) ^b	13 (%65)	14 (%56)	0,759
Hemoglobin, (g/dl) ^c	8,98±1,45	9,16±1,15	0,655
Anemi varlığı ^b	16 (%80)	20 (%80)	1,000
Beyaz küre, (/mm ³) ^a	485(10-9230)	80(10-16400)	0,064
Nötrofil sayısı (/mm ³) ^a	40(0-7300)	20 (0-13000)	0,235
Nötropeni varlığı (<500/mm ³) ^b	13 (%65)	19 (%76)	0,633
Derin Nötropeni varlığı (<100/mm ³) ^b	11 (%55)	17 (%68)	0,559
Trombosit sayısı, (/mm ³) ^a	23850 (6000-207000)	34700 (4700-235000)	0,479
Trombositopeni varlığı	17 (%85)	22 (%88)	1,000
Albümin ^c	2,97±0,76	2,75±0,54	0,272
Hipoalbuminemi ^b	10/17 (%58,8)	22/24 (%91,7)	0,021

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

Kaybedilen ve yaşayan hastalarda risk faktörleri karşılaştırıldığında, septik şok ve ardışık tedavi alma ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Antifungal direnci ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların 22'sinde SVK bulunmaktaydı.

5. Kateter çekilmesi

Kateter çekilmesinin mortalite üzerine olan etkisi incelendiğinde kateteri çekilen grupta mortalitenin oransal olarak daha az olduğu (%33/%50) görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı Tablo V'te görülmektedir.

Tablo V: Yaşayan ve kaybedilen hastaların risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörleri	Yaşayan (n=20)	Kaybedilen (n=25)	p değeri
SVK öyküsü ^a	11 (%55)	11 (%44)	0,665
Septik şok ^b	0 (%0)	23 (%92)	<0,001
Kemoterapi öyküsü ^b	17 (%85)	18 (%72)	0,473
Akut lösemi olma ^b	17 (%85)	17 (%68)	0,297
Aktif Hastalık varlığı ^b	13 (%65)	24 (%96)	0,015
Eş zamanlı bakteriyemi ^b	2 (%10)	6 (%24)	0,269
Steroid kullanım öyküsü ^b	12 (%60)	12 (%48)	0,616
Kullanılan antibiyotik sayısı ^a	5(1-7)	5(2-7)	0,758
Diğer vücut sıvılarında üreme ^b	4 (%20)	8 (%32)	0,572
YB'da yatış öyküsü ^b	0 (%0)	0 (%0)	-
Hastaneye yatış öyküsü ^b	5 (%25)	5 (%20)	0,731
Üreme öncesi yatış süresi ^a	21(1-68)	18(4-76)	0,149
MV öyküsü ^b	0 (%0)	2 (%8)	0,495
Operasyon öyküsü ^b	2 (%10)	1 (%4)	0,577
Malnütrisyon ^b	6 (%30)	12 (%48)	0,358
TPN öyküsü ^b	4 (%20)	9 (%36)	0,398
DM varlığı ^b	0 (%0)	3 (%12)	0,242
Renal yetmezlik öyküsü ^b	1 (%5)	5 (%20)	0,205
Öncesinde antifungal maruziyeti ^b	16 (%80)	23 (%92)	0,383
7 gün içinde nötropeniden çıkma ^b	3/13 (%23,1)	1/6 (%16,7)	1,000
Monoterapi ^b	6 (%30)	16 (%64)	0,049
Ardışık terapi ^b	14 (%70,0)	9 (%36)	0,049
Antifungal direnci ^{b,x}	1/11 (%0,9)	1/15 (%0,6)	1,000

a ortalanca (minimum-maksimum); b n (%) x (antifungal direnci çalışılan hastalardaki oran)

6. Antifungal direnç

Antifungal duyarlılık testleri suşların 26 tanesinde (%57,8) yapılabildi. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda direnç saptandı. Antifungal duyarlılık testinde direnç saptanan izolatların dağılımı 6'de görülmektedir.

7. Hastane geneli ile karşılaştırma

Hastanemizde Kazak ve ark.¹⁵ tarafından hastane genelinde 1996-2012 yılları arasındaki 17 yılı kapsayan, 583 079 yatan hastanın ele alındığı çalışma bize kandidemi konusunda geniş bilgi sunmaktadır. Bu bulgular, hematoloji kliniği ile karşılaştırıldığında bazı anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (p=0,001). Türler arasında ikili karşılaştırma yapıldığında *C. krusei* ve *C. tropicalis* türü *Candida* 'ların hematolojik malignite grubunda daha fazla görüldüğü (p=0,001) saptandı. *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türü *Candida* 'ların iki grup arasındaki dağılımında belirgin farklılık gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç

İnvazif kandidiyazisin yaygın formu olan kandidemi, sağlık bakımı alanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Her merkezin kandidemi insidansını, insidansın yıllara göre değişimini, kandidemilerdeki tür dağılımını ve antifungal duyarlılık paternini belirlemesi profilaktik ve ampirik tedaviye yön verme açısından önemlidir.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu 5. dekat ve üzerindeki yaş grubundandı. Cinsiyet dağılımı literatüre benzer şekilde erkekler lehineydi (E/K:1,5)¹⁶⁻¹⁷.

Literatürde insidans hesaplamaları, hasta sayısı veya yatış günü esas alınarak iki şekilde yapıldığı görülmektedir¹⁸⁻²⁸.

Hematolojik malignite hastalarında kandidemi prevalansı %1,6 ile %22,9 arasında değişmektedir¹⁹⁻²². Akut lösemi ile takipli hastalarda kandidemi insidansı %4,9- %10,45 arasında değişmektedir²⁷⁻²⁹. Bu oranlar, çok-merkezli olarak yapılan Avrupa sürveyans araştırmalarının sonuçlarından³⁰⁻³¹. (2,6-7,3/100 000 hasta günü) ve ABD merkezli sürveyans çalışmalarında bildirilen oranlardan (15/100.000 hasta günü) daha yüksektir²⁸. Çalışmamızda insidans literatüre benzer şekilde %1,8 olarak bulunmuştur. Akut lösemi grubunda insidans %2,3 olarak saptanmıştır. Olgularımızın, 2009-2016 arasında kliniğimizde yatan tüm hematolojik maligniteli kandidemili olguların yatış gününe oranı ise diğer merkezlere kıyasla yüksek olduğu görülmüştür (57,4 /100,000 hematolojik maligniteli hasta yatış günü)²⁷. Çalışmamızdaki insidans ile ilgili bulgular literatür ile uyumludur. Aktif maligniteli hasta oranının yüksek, destek amaçlı yatırılan hastaların oranının az olmasının bu oranı yükseltmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 2009 yılından sonra kandidemi insidansında belirgin düşüş olduğu görüldü. Hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin o dönemde yapmış olduğu çalışmalar ve denetlemelerin bu düşüşte etkili olduğunu düşünmekteyiz³².

Yapılan çalışmalarda hematolojik maligniteli kandidemili hastalarında antibiyotik kullanımı, SVK ve nötropeni en önde gelen risk faktörleridir³³⁻³⁵. Çalışmamızda da antibiyotik kullanımı, kemoterapi, SVK öyküsü ve nötropeni en önde gelen risk faktörleri idi.

Altta yatan hastalık açısından ele alındığında, çalışmamızda en geniş grup AML, en riskli hastalık ALL olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, literatürle uyum içindeydi^{17,18,23}.

İnvazif kandidozda *Candida* tür dağılımı, altta yatan hastalığa, risk faktörlerine ve çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak değişmektedir. Literatürde bu oranlar farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir.

Klinisyenler için hematolojik maligniteli hastalarda görülen, kandidemi etyolojisindeki *C. albicans* 'dan *C. albicans* dışı türlere olan geçiş dünya genelinde bir endişe kaynağıdır^{26,27}. Ülkemizden ve yurtdışından birçok çalışma göz önüne alındığında; *C. albicans* dışı *Candida* türlerinin hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans*'dan daha sık saptandığı, *C. albicans* dışı türler içerisinde ise *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* 'nin öne çıktığı görülmektedir^{2,21,25,31,34,36,37}. Çalışmamız tür dağılımı açısından literatür ile uyum içerisindeydi^{16,17,21,23,31,34,36}.

Çalışmamız, hastane geneli ile karşılaştırıldığında¹⁵ hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans* dışı türlerin *C. albicans*'a göre istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptandı. Kliniğimizde yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda sıklıkla kullanılan azol profilaksisinin bu durumda etkin olabileceği düşünüldü. Alt grup analizlerinde de azol maruziyeti olan grupta *C. krusei* sayısında anlamlı artış görülmesi bu görüşümüzü desteklemektedir. *C. krusei* 'deki bu yüksek oran flukonazole doğal dirençli olan bu türün profilaktik ilaç başlarken göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde *C. parapsilosis* (%17) oranında saptadık. *C. parapsilosis* 'in yapısal özelliği olarak intravasküler araçlara ve protezlere afinite gösterdiği bilinmektedir. *C. parapsilosis* insidansının yüksek olması, özensiz SVK yerleştirilmesi ve kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilmektedir³⁷. *C. parapsilosis* insidansı hastane geneli ile benzerdi. Her iki grupta da izlenen yüksek *C. parapsilosis* insidansı hastalar için tehdit oluşturmaktadır. Bu durum; hastanemizde enfeksiyon kontrol basamaklarının ve kateter bakımının önemine dikkat çekmektedir.

SEIFEM-2004 çalışmasında akut lenfoid lösemili hastalarda mortalite %36 saptanmıştır¹⁸. Yapılan diğer çalışmalarda hematolojik malignitede kandidemili vakalarda mortalite %40-%45 olarak saptanmıştır^{24,37}. Çalışmamızda genel mortalite oranı %55 idi. Bu oran literatürden biraz yükseklik göstermektedir. Otuz beş hastaya kandidemi öncesi (%77,7) kemoterapi

verilmişti. Otuz altı hastanın (%80) altta yatan hastalığı kontrol altında değildi. Altta yatan hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda mortalite istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Kandidemiye atfedilen mortalitenin bu nedenle yüksek çıkmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hipoalbuminemi ve septik şok mortalitede bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Literatürde bulgumuzu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır^{38,39}.

Kandidemide mortalite kandidemi etkenine bağlı değişkenlik göstermektedir^{18,24,27,40,43}. Çalışmamızda etkenin türüne göre mortalite oranları karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ancak bu noktada hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle türe bağlı mortalite oranlarının güvenilirliğinin azaldığı göz ardı edilmemelidir.

SVK'in çekilmesi, mortalitenin kolaylıkla modifiye edilebilen bir öngörücüsüdür. Brezilya'da, kandidemili 842 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada kateter çekiminin mortaliteyi etkilediği ancak 24 ve 48 saatte çekmenin mortalite üzerine ek olumlu katkı sağlamadığı vurgulanmıştır⁴². Bunun aksini savunan yayınlar da mevcuttur²⁷.

Çalışmamızda kandidemi saptandıktan sonra SVK'i çekilen ve çekilmeyen hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hematoloji hastalarında antifungal profilaksi yaygın olduğu için, kandidemi tedavisinde SVK çekilmesinin kararı hasta bazında değerlendirilmelidir⁴¹.

Antifungal dirençli suşlar ile enfekte olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur^{24,37,39}. Çalışmamızda antifungal dirençli suş sayısı oldukça az olduğu görüldü. Sadece iki (2/5; %40) *C. parapsilosis* suşunda flukanazol direnci saptanmıştır. Flukanazol dirençli hastalarda mortalitede anlamlı yükseklik bulunmamıştır. Antifungal direnç saptanan suşların tüm kandidemilere oranının (3/26; %11) oldukça düşük olması sebebiyle flukanazol profilakside ve ampirik tedavide halen seçkin bir tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir.

Sonuç olarak nazokomiyal *Candida* enfeksiyonları gelişen tedavi yöntemlerine rağmen yüksek mortalite ile seyretmeye devam etmektedir. Hematolojik maligniteli hastalar, kandidemi gelişimi için ciddi risk altındadır. Başlangıç belirtilerin müphem olabilir. Tedavi aşamasında da ilaç değişikliği açısından da dikkatle yapılmalıdır. Kandidemi tedavisinde lokal epidemiyolojik çalışmalar önemini halen korumaktadır. Kötü kateter bakımının göstergesi kabul edilen *C. parapsilosis*'in çalışmamızda yüksek oranda saptanması ve antifungal dirençli tek tür olması; kandidemi ile mücadelede iyi kateter bakımına aynı zamanda ampirik antifungal tedavi stratejilerinde

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi

epidemiolojik çalışmaların önemine bir kez daha dikkat çekmektedir. Halihazırda merkezimizde antifungal direnci ile ilgili veriler kandidemiye yönelik profilaksi ve ampirik tedavi uygulamamızı değiştirmemiştir. Ancak direnç paternindeki oluşan değişikliklerin fark edilmesi için merkezlerin kendi verilerini uzun süreli izlemeleri önem taşımaktadır. Hematolojik malignite hastalarında yapılan bu çalışma kandidemiye bağlı mortalite için risk faktörlerini ve antifungal direncinin klinik sonuca etkisini vurgulamaktadır. Merkezlerin düzenli olarak kendi sürveys çalışmalarını yapması, ampirik tedavide antifungal tercihinde kritik bir basamaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 15.11.2016
Karar No: 2016-19/1

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: D.D, F.Ö., B.E., V.Ö.; Veri toplama ve işleme: D.D, F.Ö., B.E., V.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.D, F.Ö., B.E., V.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.D, F.Ö., B.E., V.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Hospital Epidemiology. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. St Louis: Mosby-YEAR Book Inc, 1994; 41.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2016;62(4):1-50.
3. Edwards JE. Candida Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). Seventh Edition. Saunders Elsevier 2010, Philadelphia: 3225-3240.
4. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol 2000;19(8):602-7.
5. Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Widmer A, Pittet D. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. Schweiz Med Wochenschr 1999;129(42):1521-8.
6. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification, and morphology of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC 2003;1653-67.
7. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans Candida is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinat Assoc Support Care Cancer 2003;11(5):321-5.
8. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):485-506.
9. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2005;41(9):1232-9.
10. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102(3):433-44.
11. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. J Hosp Infect 2011;77(2):157-61.
12. Cheng M-F, Yang Y-L, Yao T-J, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by Candida albicans and non-albicans Candida species. BMC Infect Dis 2005; 5:22.
13. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard-third edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
14. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: third informational supplement. CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
15. Kazak E, Akin H, Ener B, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. Mycoses 2014;57(10):623-9.
16. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;74(4):323-31.
17. Dewan E, Biswas D, Kakati B, Verma SK, Kotwal A, Oberoi A. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary-care center in India. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2015;8(3):99-105.
18. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006;91(8):1068-75.
19. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2003;36(9):1103-10.
20. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR, Severo LC. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. BMC Infect Dis 2006; 6:50.
21. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, et al. Risk Factors for Candida tropicalis fungemia in patients with cancer. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2001;33(10):1676-81.
22. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenia in haematology units in the United Kingdom. Clin Lab Haematol 2005;27(6):374-8.
23. Al-Anazi K, Al-Jasser A. Candidaemia in Patients with Haematological Disorders and Stem Cell Transplant. Libyan J Med 2006;140-55.
24. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2014;20(1): O50-57.
25. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. Clin Infect Dis 2006; 43:3-14.
26. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol 2007;78(4):275-82.
27. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal

- agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009;115(20):4745–52.
28. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, 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;42(4):1519–27.
 29. Specchia G, Pastore D, Montagna MT, et al. Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience. *New Microbiol* 2004;27(4):407–10.
 30. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(5):359–66.
 31. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* 2002;51(4):297–304.
 32. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2: S87-91.
 33. Maródi L, Johnston RB. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(6):693–7.
 34. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2015;21(5): 491.e1-10.
 35. DiNubile MJ, Hille D, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis in cancer patients: observations from a randomized clinical trial. *J Infect* 2005;50(5):443–9.
 36. Kaya D, Kaptanoğlu S, Üstüner Z, Ertör E. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *KLİMİK Derg* 2001; 14: 14-6.
 37. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(5):1042–51.
 38. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65:510-5.
 39. Wang E, Farmakiotis D, Yang D, et al. The ever-evolving landscape of candidaemia in patients with acute leukaemia: non-susceptibility to caspofungin and multidrug resistance are associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(8):2362–8.
 40. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, et al. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream *Candida* Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4200–6.
 41. Dutta A, Palazzi DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):664–8.
 42. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;51(3):295–303.
 43. Girmenia C, Finolezzi E, Federico V. invasive candida infections in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. *Mediterr j hemato infect dis* 2011;3(1):e2011013.