Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Kandidiyaz İçin Mortalite Risk Faktörleri

Mortality Risk Factors for Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit

Ali KORULMAZ¹(ID), Mehmet ALAKAYA¹(ID), Semra ERDOĞAN²(ID), Ali Ertuğ ARSLANKÖYLÜ¹(ID), Didem ÖZGÜR³(ID), Zehra Feza OTAG³(ID)

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin.

¹ Mersin University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Intensive Care, Mersin, Turkey.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin.

² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Mersin, Turkey.

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

³ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Mersin, Turkey.

Makale Atfı: Korulmaz A, Alakaya M, Erdoğan S, Arslanköylü AE, Özgür D, Otağ ZF. Çocuk yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidiyaz için mortalite risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2021;55(4):580-591.

ÖZ

İnvaziv *Candida* enfeksiyonları, yoğun bakımlarda bağışıklık sistemi baskılanmış komorbid hastaların artarak devam eden mortalitesinin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidiyazis tanısıyla takip edilen hastalarda mortalite oranı ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2014-2018 yılları arasında çocuk yoğun bakım ünitesinde invaziv kandidiyazis tanısıyla izlenen bir ay ile 18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ateş ve hipotansiyon varlığı, izole edilen *Candida* türleri, geniş spektrumlu antibiyotik ve immünsupresif ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, cerrahi operasyon öyküsü, parenteral nutrisyon, invaziv girişim, mekanik ventilatör kullanımı ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiş ve mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak araştırılmıştır. Çalışmaya 45'i kız, 40'ı erkek toplam 85 hasta dahil edilmiş, hastalarda ölüm oranı %38.8 (n= 33) olarak saptanmıştır. Sonuçlara göre en sık izole edilen *Candida* türü *Candida albicans* (%48) olup sırasıyla *Candida parapsilosis* (%21), *Candida tropicalis* (%15) ve diğerleri (%16) izlenmiştir. Santral venöz kateter, geniş spektrumlu antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi, parenteral beslenme, cinsiyet farkı, cerrahi operasyon, hasta kültür örnekleri, izole edilen *Candida* türüyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kan transfüzyonu, trombositopeni ve lökopeni, yatışından itibaren ilk pozitif kültür zamanı ve aldığı antibiyotik süresiyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Mortalite ile ilişkili olan klinik belirteçlerden hipotansiyon varlığıyla anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilirken ($p < 0.05$), aynı ilişki ateş varlığıyla saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çocuk yoğun bakım ünitelerinde kandidiyazis hastalarında mortalite oranı yüksektir. Kan transfüzyonları, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve hipotansiyon mortaliteyi artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk yoğun bakım ünitesi; *Candida* türleri; mortalite; risk faktörü.

ABSTRACT

Invasive *Candida* infections are one of the most important risk factors for the increasing mortality of immunocompromised patients with comorbidities in intensive care units. In this study, it was aimed to evaluate the mortality rate and risk factors affecting mortality in patients followed up with the diagnosis of invasive candidiasis in our pediatric intensive care unit. Patients who were between the ages of 1 month and 18 years followed up in the paediatric intensive care unit with invasive candidiasis between 2014 and 2018, were included in the study. The demographic characteristics of the patients, fever and hypotension, the *Candida* species, use of broad-spectrum antibiotics, blood transfusion, parenteral nutrition, invasive interventions, use of mechanical ventilation and laboratory test results were retrospectively analyzed and the relationship with mortality was statistically determined. A total of 85 patients, 45 girls, and 40 boys were included in the study. The death rate was 38.8% (n= 33). *Candida albicans* (48%) was the most common species for all isolates followed by *Candida parapsilosis* (21%), *Candida tropicalis* (15%), and others (16%). No statistically significant relationship was detected between the central venous catheter, broad-spectrum antibiotic and corticosteroid treatment, parenteral nutrition, gender difference, surgical operation, patient culture samples, isolated *Candida* species, and mortality ($p > 0.05$). A statistically significant relationship was found between blood transfusion, thrombocytopenia, and leukopenia, the first positive culture time since hospitalization, and the duration of antibiotic treatment and mortality ($p < 0.05$). A statistically significant correlation was found with the presence of hypotension, one of the clinical markers associated with mortality ($p < 0.05$) but the same relationship was not found with the presence of fever ($p > 0.05$). The mortality rate is high in candidiasis patients in pediatric intensive care units. Blood transfusions, long-term use of broad-spectrum antibiotics, and hypotension increase mortality.

Keywords: Paediatric intensive care unit; *Candida* species; mortality; risk factor.

GİRİŞ

Vücudun normal flora elemanları olan *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar, basit mukokutanöz hastalıktan invaziv *Candida* enfeksiyonları (ICE)'na kadar değişebilmektedir¹. İnvaziv kandidiyazis üç farklı şekilde klinik bulgu vermektedir: derin yerleşimli kandidiyazis yokluğunda kandidemi, derin yerleşimli kandidiyazis ile ilişkili kandidemi ve kandidemi yokluğunda derin yerleşimli kandidiyazis².

Geniş spektrumlu antibiyotik, santral venöz kateter (SVK), parenteral beslenme, renal replasman tedavisi, nötropeni, malignite ve immünsupresif tedaviler yoğun bakım ünitesinde ICE için en çok bildirilen risk faktörleridir³. Yaşamı tehdit eden nedenlerden dolayı hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edilmektedir. Takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ise mortaliteyi artırmaktadır. Komplikasyonların bir kısmı önlenabilir nedenlere bağlı olmaktadır. Bu önlenabilir nedenlerin invaziv işlemlere, mekanik ventilasyona ve hastane enfeksiyonlarına bağlı olduğu tespit edilmiştir⁴.

İnvaziv mantar enfeksiyonları sıklığı, son yıllarda artış göstermekte olup yoğun bakım hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır⁵⁻⁷. İnvaziv *Candida* enfeksiyonları için yüksek risk grupları, kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu uygulanan hematolojik-onkolojik maligniteleri olan pediatri hastaları, doğuştan veya edinilmiş immün yetmezlik durumları olanları ve çeşitli nedenlerle immünsupresif tedaviye ihtiyaç duyan hastaları içerir⁸. *Candida* türleri, SVK ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonların ardından ikinci sırada yer almaktadır. Uygun tedavi yaklaşımlarına rağmen, yenidoğanlarda ve süt çocuklarında mortalite %40-50 düzeyine ulaşabilmektedir⁹.

Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ)'nde izlenen invaziv kandidiyazis olgularında; ateş ve hipotansiyon gibi hastalığın ciddiyetini gösteren klinik bulgular, hastaların demografik özellikleri, solunum desteği sağlanan hastaların mekanik ventilatör (MV) takipleri, parenteral yapılan tedaviler ve yapılan girişimsel işlemlerin mortalite ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 05.09.2018 ve Karar No: 2018/355).

Bu çalışmaya, hastanemiz ÇYBÜ'de 2014-2018 yılları arasında invaziv kandidiyazis tanısıyla izlenen, SVK ve perifer damardan alınan kan ile idrar, cerrahi alan insizyon bölgesi, karın içi enfeksiyon bölgesi ve trakeal aspirat örneklerine ait kültürlerde *Candida* üremesi saptanan 1 ay-18 yaş arasında olan 85 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri; ateş, hipotansiyon, geniş spektrumlu antibiyotik ve immünsupresif ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, cerrahi operasyon öyküsü, parenteral nutrisyon tedavisi, invaziv girişim varlığı, MV uygulaması olup olmadığı ve laboratuvar test sonuçları incelendi. Mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Hastalara ait verilere retrospektif olarak hasta dosyaları ve/veya hastane bilgi işlem kayıtlarından ulaşıldı.

Hastalardan tedavilerine devam edilmek üzere başka sağlık merkezlerine veya şifa ile eve gönderilenler taburcu, diğer taraftan tedaviye yanıt vermeyip kaybedilenler eksitus olarak tanımlandı. Bir hastadan alınan klinik örneklerden aynı tür *Candida* izole edilmişse sadece biri, farklı türler izole edilmişse ilk izole edilen *Candida* türü çalışma kapsamına alındı.

Hastaların tanısı, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri [Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)] tarafından belirlenen surveyans tanı ölçütlerine göre konuldu¹⁰. Bu ölçütlere göre kan kültüründe en az bir *Candida* türünün saptanması ve beraberinde ateş, hipotermi, lökositoz, akut faz yanıtlarında yükseklik, taşikardi ve hipotansiyon gibi enfeksiyon bulgularının olması kandidemi olarak kabul edildi. Hastada SVK varlığında başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, aynı zamanda periferik kandan ve SVK'den alınan kan kültüründe aynı *Candida* türünün izole edilmesi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlandı¹⁰.

İdrar kültüründe *Candida* saptanması durumunda idrar yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgulardan (ateş > 38°C, idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma ve suprapubik hassasiyet) en az birinin olması semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak tanımlandı¹⁰.

Nedeni açıklanamayan 38°C'nin üzerinde ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı belirti ve bulgularından en az ikisinin olması ve cerrahi olarak yerleştirilmiş bir drenden (örneğin; periton diyaliz kateteri) gelen akıntı kültüründe *Candida* izole edilmesi karın içi enfeksiyonu olarak kabul edildi. Ameliyattan sonraki 30 gün içerisinde gelişen, yüzeysel ya da derin

insizyon yerinde pürülan akıntı olması ve bu akıntıdan yapılan kültürde *Candida* türünün izole edilmesi cerrahi alan enfeksiyonu olarak yorumlandı¹⁰.

Klinik olarak akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrasyonu saptanan hastalarda belirtilen ölçütlerin (> 38°C ateş ya da hipotermi, lökositoz ya da lökopeni varlığı, pürülan sekresyon varlığı) iki ya da daha fazlasının olması halinde alınan trakeal aspirat kültüründe *Candida* izole edilmesi pnömoni olarak tanımlandı¹⁰.

Mikrobiyoloji Laboratuvarına ÇYBÜ'den gönderilen hasta örneklerinden elde edilen maya izolatları çalışmaya alındı. Örneklerin ilk izolasyonunda kültürler %5 koyun kanlı Columbia agar (Merck, Darmstadt, Almanya), eosin metilen blue agar (Merck, Darmstadt, Almanya) ve antibiyotiksiz Sabouraud dekstroza agar (SDA) (Merck, Darmstadt, Almanya) besiyerleri kullanılarak 35°C'de, ilk iki besiyeri için 24 saat, SDA için en az 48 saat inkübasyona bırakıldı. Kan kültürleri BACTEC-9120 (Becton Dickinson, Heidelberg Almanya) sisteminde bir haftalık protokolle izlendi, BACTEC Peds Plus/F sıvı besiyerli kan kültür şişeleri kullanıldı. İdrar örneklerinde herhangi bir konsantrasyonda *Candida* saptanmasının, renal tutulumu yansıtabileceği düşünüldüğünden, mutlaka tür tanımlamasıyla beraber değerlendirildi¹¹. Steril vücut sıvılarında saf üreme varlığında, solunum yolu örneklerinde mikroskopik inceleme ve kültür sonuçları birlikte değerlendirilerek baskın üremeler etken kabul edildi ve çalışma kapsamına alındı¹². Gram boyama ile maya mantarı olarak belirlenen izolatlar konvansiyonel yöntemle; SDA'da koloni morfolojileri, mısır unu-tween 80'li agarda klamidospore, blastospore, gerçek ve yalancı hif oluşumları, çimlenme borusu deneyi, CHROM agar *Candida* (Becton Dickinson, İngiltere) besiyerindeki pigment oluşumu ile değerlendirildi. Bu yöntemlerle tanımlanamayan izolatlar ticari API 20 C AUX (bioMérieux, Fransa) veya Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) sistemleri kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. Grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak; minimum, maksimum, medyan, %25-75 yüzdelerik değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki-kare ve olabilirlik oran testi ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alındı. Ayrıca, ICE risk faktörlerini belirlemek adına Backward adımsal çoklu lojistik regresyon analizinden yararlanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya ICE tanısıyla takip edilen 45 (%52.9)'i kız, 40 (%47.1)'i erkek olmak üzere toplam 85 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 2-216 ay (ortalama; 72.3 ± 70.1 ay) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalara ait verilere retrospektif olarak hasta dosyaları ve/veya bilgisayar kayıtlarından ulaşılmıştır. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri arasında ilk sırada santral sinir sistemi hastalıkları ($n = 34$, %40) yer alırken, bunu malign hastalıklar ($n = 12$,

%14.1) ve metabolik hastalıklar (n= 9, %10.5) takip etmiştir. Kalan 30 hastanın yedişer tanesini travma ve nefroloji hastaları, dört tanesini enfeksiyon hastalıkları hastaları ve bunların dışında 12 tanesini ise diğer hastalıklara sahip hastalar (kardiyovasküler, immün yetmezlik, malignite dışı hematolojik ve cerrahi sonrası takip hastaları, yabancı cisim aspirasyonu, Prader Willi sendromu, bronkopulmoner displazi, intoksikasyon) oluşturmuştur.

Hastalardan alınan kültürlerde *Candida* türleri en fazla idrar (n= 53, %62.3) ve periferik kandan (n= 18, %21.1) izole edilmiştir. Sonuçlara göre en sık izole edilen *Candida* türü albicans (%48) olup sırasıyla *Candida parapsilosis* (%21), *Candida tropicalis* (%15) ve diğerleri (%16) izlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %38.8 (n= 33)'i kaybedilmiş, %61.2 (n= 52)'si taburcu edilmiştir. Mortalite oranı *C. albicans* izole edilen hastalarda %48.7, albicans dışı *Candida* izole edilen hastalarda %29.5 olarak saptanmıştır (Tablo I). *C. albicans* olgularının mortalite oranı, albicans dışı *Candida* olgularına göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.123). Hastalarımızda mortalite risk faktörleri araştırılmış ve bunlara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo I'de verilmiştir. Buna göre kan transfüzyonu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilirken, diğer risk faktörleri ile mortalite arasında aynı ilişki tespit edilmemiştir. Eksitus olanların %87.8'inde, taburcu edilenlerin ise %65.4'ünde kan veya kan ürünü transfüzyonu yapıldığı belirlenmiştir (Tablo I).

Hastaların takibinde önemli olan klinik bulgulara atış, taburcu olanların %46.2'sinde, eksitus olanların ise %36.4'ünde yüksek bulunmuştur. Bir diğer önemli klinik bulguya arteriyel kan basıncı değerlendirmesine göre ise hipotansif olan hastaların çoğu (%60.8) kaybedilmiştir. Eksitus olan hastaların 14 (%42.5)'ünde, taburcu olan hastaların ise sadece 9 (%17.4)'unda tansiyon düşüklüğü tespit edilmiştir. Hipotansiyon ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken, aynı ilişki atış yüksekliği açısından tespit edilmemiştir (Tablo I).

Hastaların hem yoğun bakıma kabulleri hem de takipleri sırasında solunum yetmezliği olanlara, konvansiyonel MV ile solunum desteği sağlanmıştır. Çalışmamızda invaziv mekanik ventilasyon ile mortalite ilişkisi araştırılmıştır. Kaybedilen tüm hastalar (n= 33) MV'de takip edilmiştir. Taburcu olan hastalardan 40 (%76.9)'ı ventilatörde takip edilmiş ancak 12'sinin ise ventilatöre ihtiyacı olmamıştır. Hastaların MV'de takip edilme sürelerine bakıldığında eksitus olanların ortalama kalış süresi 26 (1-170) gün, taburcu olanların ise 18.5 (8.7-36.7) gün olarak bulunmuştur. Her iki grubun ventilatörde kalış sürelerine bakıldığında ortalama kalış süreleri eksitus olanların daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo II).

Çalışmamızda mortalite ile hastaların epidemiyolojik parametreleri arasındaki ilişki araştırılmış ve bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde olarak) yapılmıştır. Buna göre, yatışının ilk pozitif kültür zamanı ve aldığı antibiyotik süresiyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildiği halde diğer epidemiyolojik parametrelerle mortalite arasında aynı ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca, ventilatör desteği

Tablo I. Eksitus ve Taburcu Olan Hastaların Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Risk faktörleri	Eksitus (n= 33, %38.8)		Taburcu (n= 52, %61.2)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yüksek ateş	12	36.4	24	46.2	0.423
Hipotansiyon	14	42.5	9	17.4	0.010
Santral venöz kateter	29	87.9	43	82.7	0.682
Antibiyotik tedavisi	33	100	50	96.2	0.512
Parenteral beslenme	22	66.7	27	51.9	0.135
Kan/kan ürünleri transfüzyonu	29	87.8	34	65.4	0.021
Kortikosteroid tedavisi	8	24.2	9	17.3	0.368
Cerrahi operasyon	16	48.5	26	50.0	0.899
<i>Candida</i> türleri	<i>C.albicans</i>	20	60.6	21	40.4
	<i>C.parapsilosis</i>	5	15.1	13	25.1
	<i>C.glabrata</i>	2	6.1	5	9.7
	<i>C.tropicalis</i>	5	15.1	8	15.3
	<i>C.krusei</i>	0	0.0	3	5.7
	<i>C.kefyr</i>	1	3.1	2	3.8
Cinsiyet	Kız	19	57.5	26	50.0
	Erkek	14	42.5	26	50.0
	İdrar	22	66.7	31	59.7
Örnek türü	Periferik kan	7	21.3	11	21.2
	Santral venöz kateter	1	3.0	7	13.4
	Trakeal aspirat	2	6.0	0	0.0
	Cerrahi alan enfeksiyonu	0	0	3	5.7
	Karın içi enfeksiyon alanı (periton diyalizi kateteri)	1	3.0	0	0

alırken kaçıncı günde kültür örneklerinin alındığına bakıldığında bu süre eksitus olanlarda ortalama süre 17 gün, taburcu olanda 12 gün olarak bulunmuştur (Tablo II).

Hastalarda ICE tespit edildiği dönemde laboratuvar parametrelerinin nasıl değiştiği ve bu değişikliklerin mortaliteyi etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Enfeksiyon öncesi trombosit sayısı ile enfeksiyon dönemindeki hem trombosit hem de beyaz küre sayısı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilirken diğer laboratuvar test parametreleri ile aynı ilişki tespit edilmemiştir. Eksitus olanların tam kan sayımında ortalama beyaz küre sayısı 10000/mm³ iken taburcu olanlarda ise 11700/mm³ olarak bulunmuştur. Enfeksiyon dönemindeki ortalama trombosit sayısı; eksitus olanlarda 74000/mm³, taburcu olanlarda ise 231000/mm³ olarak görülmüş olup eksitus olanlarda çok belirgin olarak düştüğü bulunmuştur (Tablo II).

Tablo II. Eksitus ve Taburcu Olan Hastaların Epidemiyolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Epidemiyolojik parametreler	Eksitus (n= 33, %38.8)		Taburcu (n= 52, %61.2)		p
	min-maks	Medyan [%25-75 yüzdelikler]	min-maks	Medyan [%25-75 yüzdelikler]	
Toplam MV süresi (gün)	1-170	26 [13.5-55.5]	3-170	18.5 [8.7-36.7]	0.169
Kültür öncesi MV süresi (gün)	3-60	17 [10-39]	0-142	12 [5-26]	0.870
Yatışının ilk pozitif kültür günü	1-71	23 [12.5-42]	1-142	13 [5-27.2]	0.033
Antibiyotik tedavi süresi (gün)	3-39	10 [7-17.5]	1-35	8.5 [5-12]	0.031
Yaş (ay)	2-216	37 [10.5-150]	2-206	34.5 [12.7-148]	0.875
Yatış süresi (gün)	1-180	41 [21-63]	3-180	38 [17.75-56]	0.692
Enfeksiyon öncesi trombosit sayısı*	20-678	120 [70-369.5]	1-695	295 [123.5-424.2]	0.040
Enfeksiyon dönemindeki trombosit sayısı*	10-769	74 [34-185.5]	9-876	213 [118-395.5]	0.001
CRP	6-409	118.5 [49.2-213.7]	11-460	64.5 [27.7-122.2]	0.060
Prokalsitonin	0.01-78	4 [0.6-34.5]	0.2-64	0.9 [0.08-8.5]	0.065
MPV	7.9-13.5	10.5 [9.4-12.0]	8.0-13.4	10.3 [9.1-11.3]	0.261
Nötrofil sayısı*	0.04-33.6	5.7 [2.1-10.1]	0.03-27.4	7.0 [3.2-10.4]	0.324
Lökosit sayısı*	0.3-36.0	10.0 [3.5-12.8]	0.4-66.0	11.7 [7.8-16.6]	0.042

CPR: C-reaktif protein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, MV: Mekanik ventilatör, *: 1 x 1000, min: Minimum, maks: Maksimum.

Tablo III. Eksitus ve Taburcu Olan Hastalar için Çoklu Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

	B	Wald χ^2 test	OR [%95 Güven Aralığı]	p
Kaç gündür antibiyotik alıyor	0.064	4.442	1.066 [1.005-1.132]	0.035
Enfeksiyon dönemindeki trombosit sayısı	0.005	7.516	0.995 [0.992-0.999]	0.006

B: Sabit terimi.

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu için risk faktörleri belirlenmiş ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda eksitus ve taburcu olanların doğru sınıflandırma başarısı %71.9 olarak tespit edilmiştir. Tabloya göre antibiyotik kullanım süresi ve enfeksiyon dönemindeki trombosit sayısının eksitus ve taburcu edilme durumuna etkili olduğu gözlenmiştir.

Antibiyotik kullanım gün sayısı bakımından inceleme yapıldığında; antibiyotik kullanma gün sayısının artmasıyla eksitus olma olasılığının taburcu olma olasılığına göre 1.066 kat daha arttığı tespit edilmiştir (Tablo II). Enfeksiyon dönemindeki trombosit sayısı bakımından inceleme yapıldığında ise trombosit sayısı arttıkça eksitus olma riskinin 0.995 kat azaldığı belirlenmiştir (p= 0.006). Diğer bir deyişle, trombosit sayısı arttıkça hastanın taburcu olma olasılığının arttığı söylenebilir (Tablo III).

TARTIŞMA

Otuzdan fazla *Candida* türünün ICE'ye neden olduğu bildirilmiştir^{13,14}. Malignite ve kök hücre nakli olan çocuklarda sıklıkla gelişen mantar enfeksiyonundan dolayı ölüm oranı artmaktadır^{15,16}. İnvaziv mantar enfeksiyonları sıklığı son yıllarda artış göstermekte olup yoğun bakım hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır⁵⁻⁷. Yoğun bakımlardaki sağlık çalışanları, yatırılan hastaları şifa ile taburcu etmek için özverili çalışmaya devam etmektedirler. Yatırılan hastaların büyük çoğunluğu solunum yetmezliği nedeniyle MV desteği alan, immün ve nörolojik defisiti olan, postoperatif takip gerektiren ve hematoloji ile onkoloji hastalarıdır. Bu riskli hastaların takipleri sırasında çoklu organ yetmezliği (ÇOY) görülebilmektedir. Alınan tüm önlemlere rağmen invaziv mantar enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranları ÇYBÜ'de halen yüksek seyretmektedir.

Çeşitli çalışmalarda kandidemi ilişkili mortalite %5 ile 71 arasında değişmektedir. Kandidemi yüksek mortalite oranı yanında, artmış bakım maliyeti ve uzamış hastane yatışına neden olmaktadır¹⁷. Yoğun bakımlarda yatış süresi uzadıkça MV gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenen hastalarda mortalite oranları artmaktadır. Çalışmamızda başta antifungal olmak üzere verilen diğer tüm destek tedavilerine rağmen hastaların %38.8 (n= 33)'i kaybedilmiştir. Bu oran izole edilen *Candida* türlerine göre; *C.albicans* izole edilen hastalarda %48.7, *albicans* dışı *Candida* izole edilen hastalarda %29.5 olarak saptanmıştır (Tablo I). Yazıcı ve arkadaşlarının benzer hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada 18 mortalite oranı %35 (*C.albicans* izole edilen hastaların %44.4'ü, *albicans* dışı *Candida* izole edilenlerin ise %36.4'ü); Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada¹⁹ ise bu oran %37.2 bulunmuştur. Mortalite oranımız her iki çalışmadaki oranlara paralellik göstermiştir. Aslan ve arkadaşlarının aynı hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada²⁰ ise 11 yıl boyunca ÇYBÜ'de yatan 102 hastadaki mortalite oranı %13.7 bulunmuştur. Bu oran hem bizim çalışmamızdaki hem de diğer iki çalışmadaki^{18,19} mortalite oranına göre daha düşüktür. Hem ÇYBÜ'deki hastaların diğer yataklı servislerdeki hastalara göre hem de ICE olan hasta grubunun diğer hasta gruplarına göre mortalite oranları daha yüksek seyretmektedir.

Yatan hastaların hem tedavilerinin planlandığı şekilde devam etmesi hem de muhtemel komplikasyonları önlemek için vital bulgularının takibi çok önemlidir. Bu bulguların en önemlisi enfeksiyona sekonder gelişen yüksek ateş ve vazoaktif ilaç tedavisine ihtiyaç duyulan düşük arteriyel kan basınç değerleridir. Hastalarımızda bu klinik bulgulara göre mortalite oranında bir artış olup olmadığı araştırılmıştır. Yüksek ateşi olan hastaların olmayanlara göre mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Diğer taraftan aynı değerlendirme hipotansiyon için yapıldığında ise mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görülmüştür (Tablo I). Kılıç ve arkadaşlarının ÇYBÜ'de mortaliteyi etkileyen faktörlerini araştırdıkları çalışmasında²¹, hastaların %30.6'sının vazoaktif ilaç desteği aldığı saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın %27'si vazoaktif ilaç tedavisi almıştır. Bu oran eksitus olan hastalarda %42.5, taburcu olanlarda ise %17.4 kadar olup, eksitus olanlarda çok daha fazla vazoaktif ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur (Tablo I). Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde izlenen, komorbiditesi olan ve organ yetmezliği başlayan hastalarda arteriyel hipotansiyona karşı

önlem alınmalıdır. Hipotansiyona eğilimli hastalara başta antibiyotik ve antifungal olmak üzere diğer tüm destek tedavileri erken dönemde etkin bir şekilde başlanmalıdır.

Çalışmamızda hem hastaların MV'de takip edilme süresi hem de *Candida* türlerinin kültür pozitifliği öncesi hastaların MV'deki takip edilme süresi ile mortalite artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ancak eksitus olanlarda MV'deki takip edilme ortalama kalış süresi 26 gün, taburcu olanlarda ise 18.5 gün olarak tespit edilmiştir (Tablo II). Mekanik ventilatörde tedavi süreci uzayan hastaların mortalite riskinin arttığı söylenebilir. Diğer taraftan MV'deki takiplerinde eksitus olanlarda *Candida* türlerinin ortalama üreme süresi 17 (10-39) gün, taburcu olanlarda ise 13 (5-26) gün olarak bulunmuştur (Tablo II). Eksitus olanlarda izole edilen patojenin daha geç ürettiği ve dolayısıyla nozokomiyal kaynaklı olduğu, taburcu olanlarda ise patojenin daha erken ürettiği ve toplum kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Nozokomiyal fungusların tedavilere daha dirençli ve daha mortal seyrettiği söylenebilir. Çalışmamızda ayrıca *Candida* türlerinin yatırılan hastalarda ilk olarak kültürlerde tespit edilme zamanının ve *Candida* üremesine kadar hastaların aldığı antibiyotik gün sayısının mortalite artışı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkisi olduğu saptanmıştır. *Candida*'ların kültürlerde tespit edilmesi eksitus olanlarda ortalama 23 (12.5-42) gün, taburcu olanlarda ise 13 (5-27.2) gün olarak bulunmuştur (Tablo II). Yunanistan'da yapılmış bir çalışmada hastalarda kandidemi saptanmadan önce ÇYBÜ'de kaldıkları süre, çalışmamızdakine benzer şekilde ortalama 18.5 gün olarak gösterilmiştir²². Hastaların yatış süreleri uzadıkça araya giren hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar, dirençli funguslar ve enfeksiyon dışı komplikasyonlar yoğun bakımlarda mortaliteyi artıran önemli faktörlerdir.

Son dönemlerde ÇYBÜ'de kan veya kan ürünleri transfüzyonu eskiye nazaran daha az yapılmakla birlikte halen sık başvurulmaktadır. Yenidoğan ya da bebek yaşta solunum yetmezliği, şok, asidoz ve ÇOY olan hastalarda transfüzyon ihtiyacının arttığı belirlenmiştir²³. Kan transfüzyonu yapılan bu hastalarda, transfüzyon immün sistemi aktive ederek transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı, transfüzyonla ilişkili Graft versus Host hastalığı, alloimmünizasyon ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere ciddi komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir²⁴. Bununla birlikte, son epidemiyolojik çalışmalar taze donmuş plazma transfüzyonlarının kritik hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırdığını göstermiştir²⁵. Benzer şekilde, Arslanköylü ve arkadaşlarının ÇYBÜ'de 260 hasta ile yaptıkları bir çalışmada²⁶ transfüzyon uygulanan hastaların mortalite oranı transfüze edilmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalarda mortalite oranları literatürdeki çalışmalara benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo I). Mortaliteyi artırması dışında ciddi komplikasyonlara neden olması nedeniyle kan ve kan ürünü transfüzyonu yeni araştırmalar ve klinik deneyimlerle endikasyonları sürekli güncellenmelidir. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde invaziv kandidiyazis hastalarında transfüzyonun mortaliteyi artırdığı gösterildiğinden, bu hastalarda transfüzyon endikasyonlarına sıkı şekilde uyulmasının mortalite oranlarının azaltılmasında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kandideminin tanınması ve erken dönemde tedavinin başlanması açısından risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının büyük kısmı hastane

enfeksiyonu ilişkilidir ve başlıca risk faktörleri; yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, parenteral nutrisyon kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımıdır^{27,28}. Vogiati ve arkadaşlarının 2013 yılında çok merkezli olarak ÇYBÜ'de *Candida* türleri üremesi saptanan 22 hastayla yaptıkları bir çalışmada²², en önemli risk faktörleri SVK, idrar sondası, MV ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak bulunmuştur. Fransa'da çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği yedi yıllık çalışmada ise en sık risk faktörleri olarak sırasıyla SVK varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cerrahi öykü, hematolojik maligniteler saptanmıştır²⁹. Ayrıca trombositopeninin kritik çocuk hastalar üzerine etkisine bakıldığında Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre mortalite ve kötü prognozla ilişkisi anlamlı bulunmuştur¹⁹. Çalışmamızda ise hem enfeksiyon öncesi hem enfeksiyon dönemindeki trombosit sayısı, enfeksiyon dönemindeki beyaz küre sayısı, kan ve kan ürünü transfüzyonu, yatıştan sonraki ilk pozitif kültür zamanı ve antibiyotik kullanma süresi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo I, Tablo II).

Çalışmamız 85 hasta ile yapılmış olmasına rağmen bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar; tek merkezli bir çalışma olması, çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması ve ayrıca bazı klinik bilgilere ulaşamamasıdır. İleriye dönük çok merkezli çalışmalar literatüre daha fazla katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda kan ve kan ürünü transfüzyonu, trombositopeni ve lökopeni, yatışın ilk pozitif kültür zamanı, antibiyotik tedavi süresi ve ayrıca klinik belirteç olarak hipotansiyon açısından taburcu olanlar ile eksitus olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çocuk yoğun bakım ünitesinde özellikle uzun süre yatan kandidiyazis hastalarında trombositopeni, lökopeni ve hipotansiyon varlığının mortalite riskini arttırdığı akılda tutulmalıdır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonunu önlemek için transfüzyon endikasyonları daraltılmalı, endikasyon dışı geniş spektrumlu antibiyotik uzun süre kullanılmamalı ve ayrıca hastaların bakımı sırasında işlemlerde enfeksiyon kontrol komitesinin talimatlarına uygun çalışılmalı ve yapılan girişimsel işlemlerde komplikasyonları minimize etmek için hizmet içi eğitimler yapılmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 05.09.2018 ve Karar No: 2018/355.).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Calandra TF, Edward JE, Filler SG, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48(05): 503-35.
2. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clin Infect Dis 2013; 56(9): 1284-92.

3. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5(1): 161-9.
4. Larsen GY, Donaldson AE, Parker HB, Grant MJ. Preventable harm occurring to critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(4): 331-6.
5. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121(5): 1286-94.
6. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care* 2012; 2(1): 6.
7. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatric Infect Dis J* 2009; 28(9): 806-9.
8. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(7):1761-8.
9. Lausch KR, Dungu KHS, Callesen MT, Schroder H, Rosthoj S, Poulsen A, et al. Pediatric candidemia epidemiology and morbidities: a nationwide cohort. *Pediatric Infect Dis* 2019; 38(5): 464-9.
10. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36(5): 309-32.
11. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği. Üriner sistem örnekleri. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. Ankara: Çağhan Ofset Matbaacılık 2015:13-23.
12. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlığı Derneği. Solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik açıdan incelenmesi. Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. Ankara: Çağhan Ofset Matbaacılık, 2015: 85-91, .
13. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Boykan L, Tendolkar S, Kroeger J, et al. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3185-90.
14. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4419-31.
15. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91(8): 1068-75.
16. Profumo RJ. Pediatric liver transplant recipients: mortality analysis over 20 years. *J Insur Med* 2006; 38(1): 3-8.
17. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(5): 445-52.
18. Yazıcı MU, Azapağası E, Özel E, Donbaloğlu F, Kesici S, Öz FN. Candidemia and risk factors in pediatric intensive care unit. *Osmangazi Journal of Medicine* 2020; 42(3): 264-8.
19. Yılmaz S, Yıldızdaş D, Acıpayam C, Bayram İ, Özcan N, Horoz OO, et al. The effect of thrombocytopenia on outcome in critically ill children. *Crit Care & Shock* 2013; 16: 48-57.
20. Aslan N, Yildizdas D, Alabaz D, Horoz OO, Yontem A, Kocabas E, et al. Invasive *Candida* infections in a pediatric intensive care unit in Turkey: evaluation of an 11-year period. *J Pediatr Intensive Care* 2020; 9(1): 21-6.
21. Kılıç FZ, Çoban Y, Davutoğlu M ve Dalkıran T. A retrospective analysis of patients monitored in a pediatric intensive care unit and an investigation of factors affecting mortality. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2016; 3: 140-5.
22. Vogiatzi L, Ilia S, Sideri G, Vagelakoudi E, Vassilopoulou M, Sdougka M, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. *Intensive Care Med* 2013; 39(12): 2188-95.
23. Dallman MD, Liu X, Harris AD, Hess JR, Edelman BB, Murphy DJ, et al. Changes in transfusion practice over time in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(9): 843-50.
24. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127(1): 295-307.
25. Labarinas S, Arni D, Karam O. Plasma in the PICU: why and when should we transfuse? *Ann Intensive Care* 2013; 3(1): 16.

26. Arslanköylü AE, Akbaş B, Alakaya M, Bozlu G, Özdemir AA. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatış sırasındaki hemoglobin düzeyi ve izlemde eritrosit transfüzyonu gereksiniminin mortalite üzerine etkisi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2017; 4(1): 8-12.
27. Maródi L, Johnston RB Jr. 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.
28. MacDonald L, Baker C, Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis 1998; 26(3): 642-5.
29. Tavec L, Talarmin JP, Gastinne T, Bretonnie C, Miegelle M, Pape PL, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7 year study. Mycoses 2016; 59(5): 296-303.