

# Kan Kùltùrlerinden İzole Edilen Flukonazol Dirençli *Candida parapsilosis*

## Suşlarında Klinik ve Klonal İlişki

Cihan SEMET<sup>1</sup>, Esra KAZAK<sup>2</sup>, Beyza ENER<sup>3</sup>, Seçil AKSOY<sup>4</sup>, Güven ÖZKAYA<sup>5</sup>, Harun AĞCA<sup>3</sup>, Yasemin HEPER<sup>2</sup>,  
Emel YILMAZ<sup>2</sup>, E. Halis AKALIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TC. Sağlık Bakanlığı, İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bursa

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

<sup>3</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

<sup>4</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi, İnegöl Melek Yüksek Okulu, Bursa

<sup>5</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tıbbi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Bursa

# Giriş

- *Candida* türleri insanlarda hastalık oluşturan **fırsatçı mantarlar arasında birinci sırada** olup, nozokomiyal enfeksiyonların % 10-15'ine neden olmaktadır<sup>1</sup>.
- Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında **kandidemiler 4. sırada** yer almakta ve bunların da % **50'den fazlası *C. albicans*** tarafından meydana getirilmektedir<sup>2</sup>.
- Son yıllarda *C. albicans* dışı *Candida* türleri santral venöz kataterlerin, implant cihazların, TPN solüsyonlarının artan kullanımı ve tıbbi hizmet alımı oranlarının artmasına bağlı olarak artmaktadır<sup>3</sup>.
- Ülkemizde yapılan çalışmalarda, genellikle **ikinci sırada *C. parapsilosis* tür kompleksi** izole edilmiştir<sup>4-6</sup>.

# Giriş

İnvaziv kandidoz gelişimi için en sık bilinen risk faktörlerinin:

- Geniş spektrumlu antibiyotik ve immünosupresif ajan (glukokortikosteroidler, kemoterapötik ajanlar ve immünomodülatörler) kullanımı
- Nötropeni
- Santral venöz kateter kullanımı
- Total parenteral nutrisyon ile beslenme
- Böbrek transplantasyonu
- İmplant ve protez cihaz kullanımı

olduğu bilinmektedir <sup>7-8</sup>.

# Giriş

- Hızlı ve etkili ampirik antifungal tedavi kandidemi yönetiminde önceliklidir .
- Dünyada ve ülkemizde son yıllarda *C. parapsilosis*'te flukonazol direnci giderek artmaktadır .
- *C. parapsilosis*'te günümüzde giderek artan flukonazol direnci klinisyenleri ampirik tedavi seçiminde zor durumda bırakmaktadır .
- Öte yandan ekinokandinler *C. parapsilosis* için diğer *Candida* türlerinden daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine sahiptir<sup>9</sup>.

# Amaç

- Çalışmamızda üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde, 22 yıllık süreç içinde takip edilen, **flukonazol dirençli *C. parapsilosis*** kan dolaşımı enfeksiyonlarını **retrospektif** olarak analiz ederek, hastaların **epidemiyolojik özellikleri**, kandidemi **risk faktörleri**, mortaliteye etki eden **prognostik faktörleri** ve suşlar arasındaki **genotipik ilişkiyi** inceledik.

# Materyal Metot

- **1997-2019 yılları** arasında
- Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
- **Onkoloji**, hematoloji, **genel cerrahi**, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, çocuk hastalıkları, beyin cerrahisi, plastik cerrahisi, nöroloji klinikleri ve **anestezi-reanimasyon**, genel cerrahi, göğüs **kalp damar cerrahi**, çocuk hastalıkları yoğun bakım
- Kan kültüründe **flukonazol dirençli *C. parapsilosis*** tür kompleksi üremesi olan **88 hasta**
- Benzer özelliklere sahip, kan kültüründe **flukonazol duyarlı *C. parapsilosis*** üremesi olan **85 hasta kontrol grubu**
- Nozokomiyal kandidemi olguları, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterleri kullanılarak tanımlandı <sup>10</sup>

# Materyal Metot

- *C. parapsilosis* tür kompleksi suşlarından canlandırılabilen ve *C. parapsilosis* sensu stricto olarak daha önceden belirlenmiş **47 suşa genomik benzerlik analiz yapıldı**
- *C. parapsilosis* epidemiyolojisinde en başarılı yöntem olarak kabul edilen **MLP yöntemi**, dirençli suşlar arasındaki genomik benzerliği belirlemede **tercih edildi**
- *C. parapsilosis*'e spesifik, kodlanmayan **üç mikrosatellit bölge (CP1, CP4a ve B)**, 5'ucu floresan işaretli primerlerle polimeraz chain reaction (**PCR**) ile **çoğaltıldı**
- **Allel sayısı**, allellerin **frekansları** CONVERT yazılımı sürüm 1.31 kullanılarak **hesaplandı**.
- **Filogenetik ağaç** BioNumerics sürüm 6.6 (Applied Maths, NV) kullanılarak **çizildi**.

# Materyal Metot

- İstatistiksel analizler için **SPSS** (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  **$p < 0.05$**  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



# Bulgular

	Flukonazol dirençli	Flukonazol duyarlı	p	OR	%95 Güven Aralığı	
	C.parapsilosis (n=88)	C.parapsilosis (n=85)			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Demografik özellikler</b>						
Yaş (median, min-max)	62 (1-95)	55 (1-85)	0,271	1,007	0,995	1,018
Cinsiyet (erkek %)	50 (%56,8)	46 (%51,1)	0,879	1,047	0,577	1,900
<b>Hastaların altta yatan hastalıkları</b>						
Diabetes Mellitus	10 (%11,4)	10 (%11,8)	1,000	1,000	0,394	2,537
Hipertansiyon	6 (%6,8)	16 (%18,8)	1,000	1,000	0,465	2,151
Astım/KOAH*	5 (%5,7)	4 (%4,7)	0,733	1,265	0,328	4,877
Hematolojik malinite	17 (%19,3)	6 (%7,1)	0,345	2,25	0,419	12,092
Solid organ malinitesi	9 (%10,2)	6 (%7,1)	0,838	1,125	0,364	3,476
GİS malinitesi	42 (%47,7)	21 (%24,7)	0,973	1,023	0,284	3,681
GİS Hastalıkları	23 (%26,1)	12 (%14,1)	0,285	2,812	0,422	18,735
KVS Hastalıkları	21 (%23,9)	10 (%11,8)	0,749	1,227	0,35	4,307
Hepatobilier sistem hastalıkları	7 (%8,0)	5 (%5,9)	0,638	0,703	0,162	3,052
SSS Patolojileri	13 (%14,8)	5 (%5,9)	0,699	1,35	0,295	6,183
Batın operasyonu	38 (%43,2)	23 (%27,1)	0,118	2,148	1,137	4,056
Yanık	11 (%12,5)	6 (%7,1)	0,541	0,675	0,191	2,382

# Bulgular

	Flukonazol dirençli	Flukonazol duyarlı	p	OR	%95 Güven Aralığı	
	C.parapsilosis (n=88)	C.parapsilosis (n=85)			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Kandidemi Risk Faktörleri</b>						
Santral Venöz Katater	85 (%96,6)	38 (%44,7)	0,999	25,636	7,114	92,390
TPN	70 (%79,5)	38 (%44,7)	<0,0001	5,117	2,624	9,980
TPN süresi						
≤ 3 gün	19 (%21,6)	17 (%20,0)	0,999	4,781	2,107	10,847
>3 gün	51 (%21,6)	21 (%24,7)	0,999	5,802	2,743	12,27
Üriner Katater	76 (%86,4)	58 (%68,2)	0,062	3,276	1,545	6,946
Nefrostomi Katateri	4 (%4,5)	3 (%3,5)	0,701	1,349	0,293	6,212
Kolostomi	22 (%25,0)	10 (%11,8)	0,122	2,6	1,149	5,881
Son 3 ayda hastanede yatış öyküsü	56 (%63,6)	38 (%44,7)	0,077	2,329	1,266	4,287
Hastanede yatış süresi (medyan, min.-max.)	13.2 (1-94)	12.5 (1-37)	0,999	4,781	2,107	10,647
Kemoterapi	26 (%29,5)	17 (%20,0)	0,117	1,751	0,87	3,526
Nötropeni	16 (%18,2)	13 (%15,3)	0,543	1,282	0,576	2,854
Sepsis-1	9 (%10,2)	5 (%5,9)	0,134	1,022	0,993	1,050

# Bulgular

	Flukonazol dirençli	Flukonazol duyarlı	p	OR	%95 Güven Aralığı	
	C.parapsilosis (n=88)	C.parapsilosis (n=85)			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Son 90 gün antimikrobiyal öyküsü</b>						
Karbapenem	58 (%65,9)	60 (%70,6)	0,112	2,711	1,462	5,027
Glikopeptit	44 (%50,0)	44 (%51,8)	0,07	1,825	1,001	3,329
4. kuşak sefalosporin	12 (%13,6)	12 (%14,1)	0,671	0,835	0,362	1,923
3. kuşak sefalosporin	2 (%2,3)	4 (%4,7)	0,552	0,697	0,213	2,286
Florokinolon	7 (%8,0)	5 (%5,9)	0,773	1,181	0,38	3,667
Aminoglikozit	17 (%19,3)	15 (%17,6)	0,147	1,868	0,803	4,346
Kolistin	11 (%12,5)	10 (%11,8)	0,468	1,429	0,545	3,742
Tigesiklin	4 (%4,5)	4 (%4,7)	0,701	1,349	0,293	6,212
Anti-pseudomonal penisilin	8 (%9,1)	3 (%3,5)	0,249	0,577	0,226	1,470
Linezolit	10 (%11,4)	3 (%3,5)	0,446	1,484	0,538	4,092
Daptomisin	5 (%5,7)	1 (%1,2)	0,134	5,241	0,6	45,81
Trimetoprim-sulfometaksazol	8 (%9,1)	9 (%10,6)	0,799	0,878	0,322	2,390
Flukonazol	20 (%22,7)	19 (%22,4)	0,962	0,943	0,083	10,766

# Bulgular

	Flukonazol dirençli	Flukonazol duyarlı			%95 Güven Aralığı	
	<i>C.parapsilosis</i> (n=88)	<i>C.parapsilosis</i> (n=85)	p	OR	Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Vital parametreler</b>						
Ateş (°C) Ortanca (Min-Max)	37 (35.7- 39.9)	37 (35.7-39.9)	0,604	1,096	0,775	1,549
Nabız (atım/dk) Ortanca (Min-Max)	90 (66-142)	86 (66-122)	<0,001	1,017	0,997	1,037
Sistolik Tansiyon (mmHg) Ortanca (Min-Max)	110 (50-160)	110 (50-180)	0,909	1,001	0,986	1,015
Diastolik Tansiyon (mmHg) Ortanca (Min-Max)	60 (38-80)	60 (35-90)	0,932	1,001	0,977	1,025
<b>Laboratuvar parametreleri</b>						
Lökosit (K/uL) Ortanca (Min-Max)	8505 (120-28000)	9048 (120-250900)	0,203	1,000	1,000	1,000
Hemoglobin (g/dL) Ortanca (Min-Max)	9.7 (4.6-14.8)	10.1 (4.6-14.8)	0,166	0,900	0,775	1,045
Trombosit (K/uL) Ortanca (Min-Max)	142500 (7710-575000)	135000 (7710-612000)	0,232	1,000	1,000	1,000
Üre (mg/dL) Ortanca (Min-Max)	30 (2-121)	30 (12-106)	0,406	1,008	0,990	1,026
Kreatinin (mg/dL) Ortanca (Min-Max)	0.78 (0.1-2)	0.8 (0.1-1.7)	0,81	0,874	0,292	2,620
AST (IU/L) Ortanca (Min-Max)	21 (9-164)	37 (35-39)	0,421	1,006	0,992	1,020
ALT (IU/L) Ortanca (Min-Max)	20 (9-177)	46 (36 -94)	0,739	0,998	0,988	1,008
Kreatin Kinaz (U/L) Ortanca (Min-Max)	36 (7-1334)	36 (10-1218)	0,766	1,000	0,999	1,002
GGT (U/L) Ortanca (Min-Max)	60 (6-1346)	45 (11-455)	0,045	1,004	1,000	1,008
CRP (mg/dL) Ortanca (Min-Max)	2.7 (0.4-257)	2.45 (0.4-34)	0,416	1,019	0,974	1,065
Prokalsitonin (µg/L) Ortanca (Min-Max)	0.66 (0.01-28)	0.5 (0.01-4.56)	0,103	1,240	0,957	1,607

# Bulgular

	Flukonazol dirençli	Flukonazol duyarlı	p	OR	%95 Güven Aralığı	
	<i>C.parapsilosis</i> (n=88)	<i>C.parapsilosis</i> (n=85)			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Prognoz</b>						
Ölüm	19 (%21.5)	7 (%8.2)	0,801	1,349	0,293	6,212
Mikrobiyolojik Kür	72 (%81.8)	82 (93.1)	0,116	2,148	1,137	4,056
Mikrobiyolojik Kür Zamanı	3 (1-33)	2 (1-12)	0,257	0,983	0,956	1,012

# Bulgular

Değişken (n)	Flukonazol dirençli <i>C. parapsilosis</i> (n=88)	Flukonazol duyarlı <i>C. parapsilosis</i> (n=85)	P değeri	Univariate Analiz			Multivariate Analiz			
				OR	%95 Güven Aralığı	P değeri	OR	%95 Güven Aralığı		
					Alt Sınır	Üst Sınır		Alt Sınır	Üst Sınır	
TPN*	70 (79,5%)	38 (44,7%)	<b>&lt;0,0001</b>	5,117	2,624	9,980	<b>0,002</b>	5,099	1,785	14,564
GGT(U/L) Ortanca (Min-Max)	60 (6-1346)	45 (11-455)	<b>0,045</b>	1,004	1,000	1,008	<b>0,014</b>	1,008	1,002	1,015
Nabız (atım/dk) Ortanca (Min-Max)	90 (66-142)	86 (66-122)	<b>&lt;0,001</b>	1,017	0,997	1,037	<b>0,017</b>	1,042	1,007	1,077

\*TPN: total parenteral nütrisyon

# Bulgular

Değişken (n)	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
	P	OR	%95 Güven Aralığı		P	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır			Alt sınır	Üst Sınır
Kolostomi	0,052	0,127	0,016	1,014	0,062	0,123	0,014	1,114
Kemoterapi (KT)	0,060	2,753	0,960	7,898	<b>0,021</b>	4,471	1,252	15,968
SVK çekilmesi*	0,170	0,420	-	-	-	-	-	-

\*SVK: santal venöz katater

# Bulgular

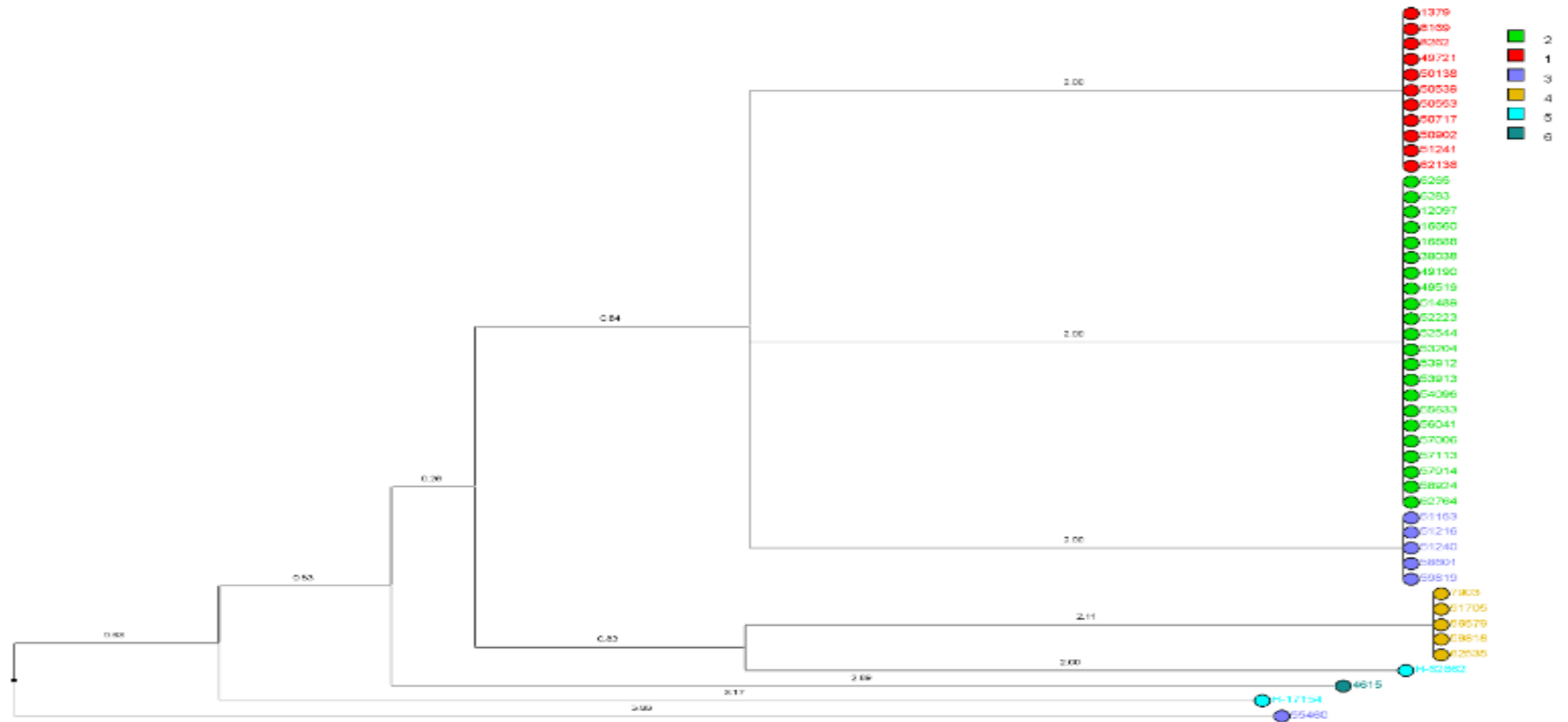
Hasta	İzolat	CP1	CP1	CP4	CP4	B5	B5	Genotip	İzolasyon Tarihi	İzole Edildiği Klinik	Azol Direnci	Alınan yer
1	1379	240	240	259	259	148	148	1	1997	Nöroloji	R	Kan
2	4615	302	302	259	259	145	145	6	1999	Reanimasyon	R	Kan
3	6265	240	240	259	259	145	145	2	1997	Göğüs Hastalıkları	R	Kan
4	6283	240	240	259	259	145	145	2	1997	Genel Cerrahi	R	Kan
5	7903	240	240	277	277	145	145	4	2000	PRC	R	Kan
6	8169	240	240	259	259	148	148	1	2000	PRC	R	Kan
7	8262	240	240	259	259	148	148	1	2000	PRC	R	Kan
8	12097	240	240	259	259	145	145	2	2003	NŞ	R	Kan
9	16660	240	240	259	259	145	145	2	2005	PRC	R	Kan
10	16888	240	240	259	259	145	145	2	2005	Reanimasyon	R	Kan
11	17154	240	240	249	286	148	148	5	2005	ÇSH	R	Kan
12	38038	240	240	259	259	145	145	2	2012	Reanimasyon	R	Kan
13	49190	240	240	259	259	145	145	2	2016	Genel Cerrahi	R	Kan
14	49519	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
15	49721	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
16	50138	240	240	259	259	148	148	1	2016	ÇSH	R	Kan
17	50539	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
18	50553	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
19	50717	240	240	259	259	148	148	1	2016	Göğüs Cerrahisi	R	Kan
20	50902	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
21	51153	240	240	259	259	140	140	3	2016	Gastroenteroloji	R	Kan
22	51216	240	240	259	259	140	140	3	2016	NŞ	R	Kan
23	51240	240	240	259	259	140	140	3	2016	Reanimasyon	R	Kan

24	51241	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
25	51489	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
26	51705	240	240	277	277	145	145	4	2016	Göğüs Cerrahisi	R	Kan
27	52223	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
28	52544	240	240	259	259	145	145	2	2017	Reanimasyon	R	Kan
29	53204	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
30	53912	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
31	53913	240	240	259	259	145	145	2	2017	Çocuk Cerrahisi	R	Kan
32	54096	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
33	55460	224	224	259	259	140	140	3	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
34	55633	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
35	56041	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
36	56579	240	240	277	277	145	145	4	2018	Reanimasyon	R	Kan
37	57006	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
38	57113	240	240	259	259	145	145	2	2018	NŞ	R	Kan
39	57914	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
40	58601	240	240	259	259	140	140	3	2018	KDC	R	Kan
41	58924	240	240	259	259	145	145	2	2018	KDC	R	Kan
42	59818	240	240	277	277	145	145	4	2018	Kardiyoloji	R	Kan
43	59819	240	240	259	259	140	140	3	2018	ÇSH	R	Kan
44	62136	240	240	259	259	148	148	1	2019	Genel Cerrahi	R	Kan
45	62535	240	240	277	277	145	145	4	2019	Onkoloji	R	Kan
46	62662	240	240	249	286	145	145	5	2019	Çocuk Cerrahisi	R	Kan
47	62764	240	240	259	259	145	145	2	2019	ÇSH	R	Kan





# Bulgular



# Sonuç

## Çalışmamızın sınırlılıkları:

- Tek merkezli çalışma
- Retrospektif
- Birkaç bölümğ ve tıbbi disiplini kapsamakta
- Standart vaka yönetimi yok

## Sonuç olarak:

- *C. parapsilosis*'in hastane kaynaklı yayılım gösterdiği
- Flukonazol direncinin mortaliteye belirgin etkisinin olmadığı
- Santral venöz kataterlerinin çekilmesinin prognozuna etkisinin olmadığı
- Hastane kaynaklı salgın şüphesi durumunda mikrosatellit genotipleme yönteminin uygun bir analiz yöntemi olduğu
- düşünülmüştür.

# Kaynaklar

1. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2003 [cited 2022 Jun 21];3(11):685–702.
2. *Candida* Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi [Internet]. [cited 2022 Apr 24].
3. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, Sinirtaş M, Evcı C, Akçağlar S, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Jun 21];138(9):1328–35
4. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jun 21];49(2):134–8.
5. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jun 21];51(3):248–57. 6. Orsi CF, Colombari B, Blasi E. *Candida metapsilosis* as the least virulent member of the “*C. parapsilosis*” complex. *Medical Mycology* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Apr 24];48(8):1024–33.
7. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2022 Apr 24];39(3):309–17.
8. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 26];181(1):309–16.
9. Kartsonis N, Killar J, Mixson L, Hoe CM, Sable C, Bartizal K, et al. Caspofungin Susceptibility Testing of Isolates from Patients with Esophageal Candidiasis or Invasive Candidiasis: Relationship of MIC to Treatment Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Jun 22];49(9):3616.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* [Internet]. 1988 [cited 2022 Apr 24];16(3):128–40.

- İlginiz için teşekkür ederim...