

Yoğun Bakım Ünitelerinde “Kandida Skoru”nun Kandidemi İnsidansındaki Azalmaya olan Etkisi

Decrease in the Incidence of Candidemia with the Implementation of “Candida Score” in the Intensive Care Units

Murat Dizbay¹, Özlem Güzel Tunçcan¹, Nur Aksakal², Kenan Hızal¹, Dilek Arman¹, Esin Şenol¹, Fatma Ulutan¹, Firdevs Aktaş¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kandidemi hastanelerde önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kandidemilerin önlenmesi için çeşitli müdahaleler uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yüksek riskli hastalara kandida skorunun uygulanması, total parenteral nütrisyon (TPN) ünitesinin yenilenmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi müdahaleleri yapılmış ve kandida epidemiyolojisine olan etkileri analiz edilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: 2006-2012 yılları arasında tüm kandidemi epizodları enfeksiyon kontrol komite kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastanemizde kandidemi insidansını azaltmak için 2007 yılında sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral nütrisyon ünitesinde otomatizasyona geçilerek yenilenmesi şeklinde iki önemli müdahale yapılmıştır. 2009 yılında ise YBÜ’de yüksek riskli hastalara empirik antifungal tedavi kılavuzu kapsamında kandida skoru uygulaması başlatılmıştır. Bu müdahalelerin öncesi ve sonrasındaki kandidemi insidansı karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz için, yedi yıl boyunca kandidemi yüzdeleri, Cochran Armitage lineer eğilim testi uygulanmıştır.

Bulgular: Bu çalışma süresince toplam 267 kandidemi epizodu tanımlanmıştır. Sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral ünitesinin yenilenmesi ile 2007 yılından itibaren kandidemi insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir (p:0,035). 2008 yılında ise tekrar artış saptanmıştır (p:0,020). 2009 yılında ise YBÜ’lerde erken antifungal tedavi başlama kararında etkili olan “kandida skoru”nun yüksek riskli hastalarda uygulamaya girmesi ile, takip eden yıllarda kandidemi insidansında belirgin azalma saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışmada sağlık çalışanlarının eğitimi, total parenteral nütrisyon ünitesinin yenilenmesi kandidemi insidansının azalmasında olumlu etki göstermiştir fakat bu etki kısa zamanda sınırlı kalmıştır. YBÜ’lerde “kandida skoru”nun uygulamaya sokulması ile kandidemi insidansında belirgin ve kalıcı azalma sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım üniteleri, kandidemi, kandida skoru

Geliş Tarihi: 21.03.2016

Kabul Tarihi: 25.04.2016

ABSTRACT

Objectives: Candidemia remains a major cause of morbidity and mortality and can be prevented with the application of some interventions. We aimed to analyze the effect of staff education, renewing the TPN unit and establishing candida score in the high-risk patients in ICU on candidemia epidemiology

Methods: All candidemia episodes during 2006 - 2012 were selected from infection control committee records analyzed retrospectively. Mainly two interventions were done to decrease candidemia incidence: staff education and renewal of TPN with an automatized system in 2007, and application of “candida score” in high-risk patients in the ICUs to guide empirical antifungal treatment in 2009. The incidence of candidemia were compared before and after interventions. For the statistical analysis, percentages of candidemia through seven years were assessed by Cochran Armitage test of linear trend.

Results: A total of 267 episodes of candidemia were identified in the study period. The number of candidemia was significantly decreased in 2007 after staff education and renewal of the TPN (p: 0,035). In 2008, a statistically significant increase was detected (p: 0.020). In 2009, “Candida score” was introduced in the ICUs to detect high-risk patients and to decide early antifungal therapy. And then candidemia incidence was decreased significantly year by year

Conclusion: Our study, staff education and renewal of TPN has shown a positive effect to decrease candidemia incidence, but its effectivity was limited for a short period. Implementation of “candida score” in the ICUs was found to be more effective to decrease candidemia incidence.

Key Words: Intensive Care Unit, candidemia, candida score

Received: 03.21.2016

Accepted: 04.25.2016

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Doç.Dr. Özlem Güzel Tunçcan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06510, Ankara, Türkiye Tel. 0312 2025433 E-posta: oguzel@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.42>

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) hasta profilinin değişimi özellikle ileri yaş, immunsuprese veya maligniteli hastaların artışı kandidemi insidansını giderek artırmaktadır (1,2,3). YBÜ'lerde uygulanan invaziv girişimlerin sıklığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalıkların ağırlığı gibi durumların yanı sıra nozokomiyal bulaş da kandidemi riskini artıran faktörlerdendir. Yüksek riskli hastaları tanımlamada klinik risk faktörlerinin kullanılarak, kandidemi gelişim riskini azaltmak için empirik tedavi başlanması önerilmektedir. Çünkü kandidemi hastanelerde önemli mortalite ve morbidite nedenidir (4). Kandidemi insidansının ve ilişkili mortalitenin azaltılması için çeşitli müdahaleler uygulanabilmektedir. YBÜ yatan, abdominal cerrahi geçiren ve invaziv araç kullanımı gibi risk faktörleri olan hastalara, kandida skoru, mannan-antimannan, beta glukan gibi serolojik testlerin uygulanması ile mortaliteyi azaltmak için erken empirik antifungal tedavi verilmesi önerilmektedir (5). Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yüksek riskli hastalara "kandida skoru"nun uygulanması, total parenteral nutrisyon (TPN) ünitesinin yenilenmesi ve sağlık çalışanlarının eğitimi müdahaleleri yapılmış ve kandidemi insidansına olan etkileri analiz edilmiştir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Hastanemizde enfeksiyon kontrol komitesi tarafından nozokomiyal enfeksiyon sürveyansı aktif-prospektif olarak yapılmaktadır. Kandidemi tanısı klinik semptom ile birlikte ≥ 1 kan kültüründe kandida üreme olması ile konulmuştur (5). Veriler enfeksiyon kontrol komite kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. 2006-2012 yılları arasında gelişen tüm kandidemi epizodları retrospektif olarak analiz edilmiştir. YBÜ'lerdeki kandidemi insidansını azaltmak için 2007 yılında sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral nutrisyon ünitesinde otomatizasyona geçilerek yenilenmesi şeklinde iki önemli müdahale yapılmıştır. 2009 yılında ise YBÜ'de yüksek riskli hastalara empirik antifungal tedavi kılavuzu kapsamında "kandida skoru" uygulaması başlatılmıştır (Tablo 1) (6).

Bu müdahalelerin öncesi ve sonrasındaki kandidemi insidansı karşılaştırılmıştır. Kandidemi insidansının hesaplamasında: kandidemi sayısı/yatış günü x1000 formülü kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için, yedi yıl boyunca kandidemi yüzdeleri, Cochrane Armitage lineer eğilim testi uygulanmıştır.

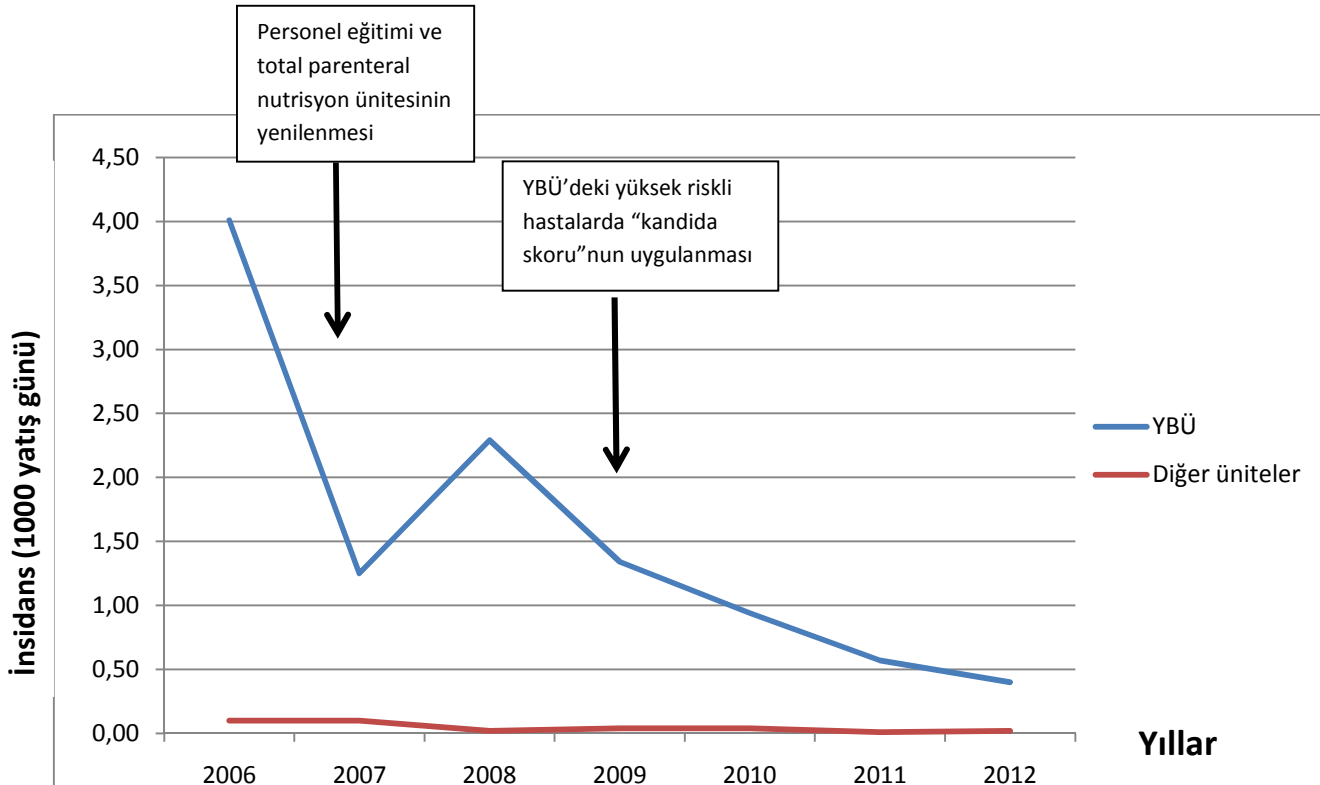
Tablo 1.Kandida Skoru'nda yer alan parametreler

Kandida skor parametreleri	puan
Sepsis	2 puan
Multifokal kandida kolonizasyonu	1 puan
Cerrahi	1 puan
TPN	1 puan

Kandida skoru ≥ 3 (%81 duyarlı, %74 özgül)

BULGULAR

Bu çalışma süresince toplam 267 kandidemi epizodu tanımlanmıştır. Kandidemilerin %65'i YBÜ'lerde gelişmiştir. Tüm hastane genelindeki kan dolaşımı enfeksiyonları arasında *Candida* spp sıklığı, YBÜ'lerde %16 iken, diğer riskli ünitelerde %8 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde uygulama öncesi dönem olan 2006 yılında kandidemi insidansı 1000 yatış gününde 4 olarak saptanmış olup, sağlık çalışanlarının eğitimi ve total parenteral ünitesinin yenilenmesi ile 2007 yılından itibaren kandidemi insidansında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (p:0.035). 2008 yılında ise tekrar artış saptanmıştır (p:0.020). 2009 yılında ise YBÜ'lerde erken antifungal tedavi başlama kararında etkili olan "kandida skoru"nun yüksek riskli hastalarda uygulamaya girmesi ile takip eden yıllarda kandidemi insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Yoğun bakım ünitelerinde yüksek riskli hastalarda "kandida skoru"nun uygulanması ile kandidemi insidansında azalma

TARTIŞMA

Kandidemi insidansı hastanelere ve hasta grubuna göre farklılık göstermekle birlikte 1000 hastada 0.01 ile 94; 10000 hasta gününde ise 0.17 ile 22 arasında değişmektedir (7). Özellikle YBÜ'lerde bu oranlar daha yüksektir. Kandidemilerin >%50'si YBÜ'lerde gelişmektedir. Bizim çalışmamızda kandidemilerin %65'i YBÜ'lerde gelişmiştir. YBÜ'lerde gelişen KDI'lerin %16'sı *Candida* spp. ye bağlı gelişirken, diğer riskli ünitelerdeki KDI'lerin %8'i *Candida* spp. ile gelişmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yapar ve ark. 2000-2003 yıllarında kandidemi insidansını 1000 yatış için 0.24 olarak bildirmişlerdir ve bu olguların %53'ü YBÜ'lerde gelişmiştir (8). 75 ülkeden 1265 YBÜ'nün katıldığı EPIC II çalışmasında nozokomiyal etkenlerin %17'si *Candida* spp. ye bağlı, Kandidemi prevalansı ise 1000 YBÜ hastasında 6.87 olarak bildirilmiştir (2,3). Üçüncü basamak sağlık hizmetinin verildiği hastanemizde yıllar içinde kandidemi insidansı farklılık göstermekle birlikte literatürdeki verilerle benzer bulunmuştur.

Kandidemi tanısında gecikme ve başlangıç tedavisinin uygun olmaması yüksek mortalite ile ilişkilidir (4). Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada fatal sonuçlanan kandidemi olgularının %41.2'sinde kan kültürlerinde üreme ölümden sonra gerçekleşmiştir (9). Bu nedenle yüksek riskli hastaların belirlenerek, erkenden empirik antifungal tedavinin başlanması hayat kurtarıcı bir yöntem olarak görünmektedir. Bu amaçla çeşitli risk faktörlerini içeren klinik skorlama sistemleri ve serolojik testler kullanılabilir. İnvasiv kandidemi (İK) için risk faktörleri varlığında veya biyolojik belirteçler pozitif olduğunda antifungal tedavinin başlanması önerilmektedir (5). Preemptif tedavi olarak bilinen bu yaklaşımda kandida kolonizasyonu indeksi $\geq 0,5$ ise veya 1-3-beta-D-glukan gibi fungal antijenlerin varlığında tedavi başlanmaktadır (10,11). YBÜ'de yatan hastalarda çeşitli risk faktörleri (yatış süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve diğer invaziv araç uygulamaları, özellikle abdominal cerrahi müdahaleler, TPN kullanımı, kolonizasyon, vb) tanımlanmıştır (5). Bu risk faktörlerinin varlığı İK'yı öngörmeye yardımcı olmakla birlikte tam bir netlik olmaması nedeniyle risk sınıflama çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak Pittet ve ark. tarafından kandida kolonizasyon indeksi (KKI) tanımlanmıştır (11). Burada çeşitli vücut bölgelerinden kültür alınmakta ve kültür pozitif bölge sayısının kültür alınan bölge sayısına oranı hesaplanmaktadır. KKI'nin $\geq 0,5$ olması durumunda İK-kandidemi riski yüksek olarak bildirilmiştir. Kandida kolonizasyon indeksi, İK gelişmeden ortalama 6 gün önce $\geq 0,5$ düzeyine ulaşmaktadır. Kandida kolonizasyon indeksi, İK için yüksek riskli hastaları saptamak, preemptif tedaviyi başlatmak ve antifungallerin aşırı kullanımını önlemek açısından değerlidir. Ancak, diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Leon ve ark. tarafından önerilen "kandida skoru" (KS) ise kandida kolonizasyonu da içeren ve önceden bilinen 4 bağımsız risk faktörünün puanlama esasına dayanmaktadır (6). Klinik sepsis 2 puan, abdominal cerrahi 1 puan, TPN 1 puan ve multifokal kandida kolonizasyonu 1 puan olarak belirlenmiş ve ≥ 3 değeri cut-off olarak alındığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %74 olarak bildirilmiştir. Skor ≥ 3 olduğunda İK riskinin 7.75 kat arttığı gösterilmiştir. Kandida skorunun YBÜ hastalarında kolonizasyon ve İK ayırımındaki değerini göstermek amacıyla gerçekleştirilen prospektif çok merkezli bir çalışmada 36 YBÜ'de 1107 hasta çalışmaya alınmış. Hastaların KKI ve KS'leri değerlendirilmiş. KS ≥ 3 , KKI ise $\geq 0,5$ cut-off değeri olarak kabul edilmiş. 892 hastada kandida kolonizasyonu veya İK saptanmış. KS ≥ 3 olan 327 hastanın 45'inde (%13.8) İK gelişirken; KS <3 olan 565 hastanın 13'ünde (%2.3) İK saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.001$). KKI'ye göre değerlendirme yapıldığında KKI <0.5 olanların %3.9'unda, KKI $\geq 0,5$ olanların ise %8.7'sinde İK geliştiği görülmüştür. Kandida skoru İK'i öngörmeye KKI'den daha iyi olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda, hastanemizde Beta-glukan gibi serolojik testlerin yapılamaması nedeniyle klinik parametreler ile kolonizasyonu içeren kandida skoru kullanılmıştır. Hasta başında uygulaması kolay ve etkili bir yöntem olarak belirlenmiştir (14).

Bizim çalışmamızda sağlık çalışanlarının eğitimi, TPN ünitesinin yenilenmesi kandidemi insidansının azalmasında olumlu etki göstermiştir fakat bu etki kısa zamanda sınırlı kalmıştır. 2009 yılından itibaren YBÜ'lerde "kandida skoru" nun uygulamaya sokulması ile kandidemi insidansında belirgin ve kalıcı azalma sağlanmıştır. Bulgularımız, "kandida skoru" uygulamasının kandidemi için yüksek riskli hastalarda preemptif tedavi ile kandidemi riskini ve dolaylı olarak kandidemiye bağlı mortaliteyi azalttığını göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

KAYNAKLAR

1. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:95-105.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al; EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
3. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39:665-70.
4. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ;49:3640-5.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, 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 ;48:503-35.
6. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-7.
7. Eggmann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702
8. Yapar N, Uysal Ü, Yücesoy M, Çakır N, Yüce A. Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006;49:134-8.
9. Dizbay M, Fidan I, Kalkancı A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, et al. High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010;42:114-20.
10. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial Candida bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:2113-7.
11. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:470-4.
12. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751-8.
13. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C et al: Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37:1624-33.
14. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care* 2011;15:R249.