



# İnvaziv Kandida İnfeksiyonlarında Anidulafungin Kullanımının Çok Merkezli Analizi

## Multicenter Analysis of Anidulafungin Use in Invasive Candida Infections

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Oya EREN KUTSOYLU<sup>2</sup>, Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>, Selda SAYIN KUTLU<sup>3</sup>, Barçın ÖZTÜRK<sup>4</sup>, Onur KAYA<sup>5</sup>, Özge TURHAN<sup>6</sup>, Şebnem ŞENOL AKAT<sup>7</sup>, Sema ALP ÇAVUŞ<sup>2</sup>, Murat KUTLU<sup>3</sup>, Gülşen MERMUT<sup>1</sup>, Dilek Yeşim METİN<sup>8</sup>, Betil ÖZHAK<sup>9</sup>, Çağrı ERGİN<sup>10</sup>, Çiğdem Banu ÇETİN<sup>7</sup>, Mustafa Bülent ERTUĞRUL<sup>4</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>2</sup>, Nur YAPAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>4</sup>Anadn Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

<sup>5</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>6</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>7</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>8</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>9</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>10</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

**Makale atfı:** Işıkgöz Taşbakan M, Eren Kutsoylu O, Pullukçu H, Sayın Kutlu S, Öztürk B, Kaya O ve ark. İnvaziv kandida infeksiyonlarında anidulafungin kullanımının çok merkezli analizi. FLORA 2019;24(2):136-42.

### ÖZET

**Giriş:** Tüm dünyada fungal infeksiyonlar önemli bir sorun olup değişen hasta profili ile birlikte sıklığı artmıştır. Özellikle kandida halen en sık karşılaşılan fungal etken olup son yıllarda albicans dışı kandidaların önemi artmıştır. Bu çalışmada, invaziv kandida infeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastaların gerçek yaşam verileriyle anidulafunginin etkinliğinin ve yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İkincil amaç hastaların risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metod:** Yedi üniversite hastanesinde 1 Ocak 2012-31 Aralık 2014 tarihleri arasında invaziv fungal infeksiyon tanısı ile 48 saatten daha uzun süre anidulafungin tedavisi alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler oluşturulan formlara kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yedi merkezden toplam 257 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 144 (%56)'ü erkek, yaş ortalaması 58.6 ± 19.5 yıldı. Hastaların 137 (%53.3)'si dahili bölümlerde [100 (%72.9)'ü yoğun bakım], 120 (%46.7)'si cerrahi bölümlerde [103 (%85.3)'ü yoğun bakım] idi. Hastalarda tanımlanmış risk faktörü olarak son bir ayda antibiyotik kullanımı, üriner kateterizasyon ve santral venöz kateter varlığı saptanmıştır. Santral venöz kateter 210 (%82.7) hastada vardı. Santral venöz kateteri olan hastaların 120 (%57.1)'sinde kan kültürü pozitifliği. Kateteri çekilen 86 hastanın 41 (%47.6)'inin, çekilmeyen 124 hastanın 80 (%64.5)'inin mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür. Kan kültüründe üreyen etkenlerin %47.7'si *Candida albicans*, %23.7'si *Candida parapsilosis*, %12.2'si *Candida tropicalis* idi. Anidulafungin tedavisi boyunca bir hastada anafilaksi, bir hastada cilt erüpsiyonu, bir hastada ise trombositopeni yan etkisi görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışmamızda kateter kaynaklı kandidemi olgularında kateterin çıkarılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Ayrıca anidulafunginin etkin ve yan etkilerinin az olduğu izlenmekle birlikte diğer ekinokandinlerle karşılaştırmalı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kandidemi; Anidulafungin; Candida species; Santral venöz kateter

## SUMMARY

### Multicenter Analysis of Anidulafungin Use in Invasive Candida Infections

Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Oya EREN KUTSOYLU<sup>2</sup>, Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>, Selda SAYIN KUTLU<sup>3</sup>, Barçın ÖZTÜRK<sup>4</sup>, Onur KAYA<sup>5</sup>, Özge TURHAN<sup>6</sup>, Şebnem ŞENOL AKAT<sup>7</sup>, Sema ALP ÇAVUŞ<sup>2</sup>, Murat KUTLU<sup>3</sup>, Gülşen MERMUT<sup>1</sup>, Dilek Yeşim METİN<sup>8</sup>, Betül ÖZHAK<sup>9</sup>, Çağrı ERGİN<sup>10</sup>, Çiğdem Banu ÇETİN<sup>7</sup>, Mustafa Bülent ERTUĞRUL<sup>4</sup>, Vildan AVKAN OĞUZ<sup>2</sup>, Nur YAPAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylül, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Adnan Menderes, Aydın, Turkey

<sup>5</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey

<sup>6</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Akdeniz, Antalya, Turkey

<sup>7</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

<sup>8</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

<sup>9</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Akdeniz, Antalya, Turkey

<sup>10</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

**Introduction:** Fungal infections are vital problems worldwide and their incidence have increased along with changing patient profile. Particularly candida species is still the most common fungal agent, and the significance of non-albicans candida species have gained importance in recent years. In the present study, it was aimed to evaluate retrospectively the risk factors and distribution of candida species in patients with invasive candida infections, who were treated with anidulafungin.

**Materials and Methods:** In the first three years (1 January 2012 to 31 December 2014) when anidulafungin came out in our country, we retrospectively evaluated the data of the patients with invasive candida infections who were treated by anidulafungin for more than 48 hours in seven university hospitals. Data were recorded to the case report forms.

**Results:** Two hundreds and fifty-seven patients were included into the study. Fifty-six percent of the patients were male and mean age was 58.57 ± 19.5 years. Two hundreds and three patients (79%) were hospitalized in intensive care units, 37 (14.3%) in internal medicine services, and 17 (0.07%) in surgery services. As previously described, we detected antibiotic usage in the last month (%96.9), presence of urinary catheter (90.3%) and presence of central venous catheter (82.1%) as risk factors for invasive candida infections. More than half of the patients (57.1%) with central venous catheter had candidemia. Sixty-six (47.7%) of the blood isolates were Candida albicans, 33 (23.7%) were Candida parapsilosis, 17 (12.2%) were Candida tropicalis and 13 (9.4%) were Candida glabrata. During follow up, 64.5% of 124 patients whose catheters couldn't be taken off and 47.6% of 86 patients whose catheters could be taken off died. During anidulafungin treatment, one anaphylaxis, one skin eruption and one thrombocytopenia were seen as side effects.

**Conclusion:** In our study, we found that removal of central venous catheter of the patients with candidemia was a positive effect on mortality. We suggest that patients with candidemia, insisting on catheter removal besides antifungal treatment is necessary. We observed that anidulafungin is an effective and safe choice in invasive candida infections.

**Key Words:** Candidemia; Anidulafungin; Candida species; Central venous catheters

## GİRİŞ

Tanı ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen invaziv fungal infeksiyonlar zor tanı konulan, sistemik tedavi gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan infeksiyonlardır<sup>[1]</sup>. Hastane kaynaklı fungal infeksiyonların çok büyük kısmı kandida türleri ile gelişmektedir. Bu infeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antifungal olan flukonazole karşı direnç oranlarının artması, flukonazolün ilaç etkileşiminin ve yan etkilerinin fazla olması fungal infeksiyonlarda yeni antifungal arayışına neden olmuştur. Ekinokandinler bu infeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olarak kullanıma giren yeni grup antifungallerdendir<sup>[1-3]</sup>. Bu grupta ilk keşfedilen ekinokandin olan anidulafungin, ekinokandin B'nin yarı sentetik bir ürünüdür. Anidulafungin, 2006 yılında invaziv kandidoz, kandidemi ve özefageal kandidoz tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır ve ülkemizde 2012 yılından beri kullanılmaktadır<sup>[4]</sup>.

Bu çalışmada, invaziv kandida infeksiyonu nedeniyle anidulafungin kullanılan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek, kandida infeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri ve kandida tür dağılımının tanımlanması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 1 Ocak 2012-31 Aralık 2014 tarihleri arasında, ampirik veya kanıtli invaziv fungal infeksiyon tanısı alan ve 48 saatten daha uzun süre anidulafungin tedavisi başlanan, 18 yaşın üzerindeki hastalar alındı. Hasta bilgileri, hastane verileri retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Çalışma, yatak kapasitesi 595-1816 arasında değişen yedi üniversite hastanesinde Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu üyeleri tarafından yürütüldü. Hastanelerin altısında kemik iliği transplantasyonu, beşinde renal transplantasyon ve dördünde karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. Üçüncü basamak yoğun bakım yatak kapasiteleri 41-196 yatak arasında değişmektedir.

### Hasta Grubu

Hastalara ait demografik bilgiler, tanımlanmış invaziv fungal infeksiyon risk faktörleri, invaziv işlemler (mekanik ventilasyon, santral kateter varlığı, üriner kateterizasyon, total parenteral nütrisyon, nazogastrik sonda kullanımı), mikrobiyolojik tetkikler, kullanılan antibiyotikler, tedavi sonuçları ve

mortalite bilgileri kaydedildi. Risk faktörü olarak; ülser profilaksisi, son bir ayda antibiyotik kullanımı, intraabdominal girişim, kalp hastalığı, diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, mutlak nötropeni ( $\leq 500 \text{ mm}^3$ ) ve organ nakli varlığı belirlendi. Verilerinin tamamına ulaşamayan, 48 saatten daha kısa süre anidulafungin tedavisi alan ve/veya 18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### Mantar Tanımlaması

Mantar tanımlaması açısından çalışmaya katılan tüm kurumlarda; klinik örneklerin Sabouraud dekstroza agar besiyerine iki farklı inkübasyon ısısında kültürleri yapıldıktan sonra, maya üremesi olanlar konvansiyonel yöntemler (germ tüp, pirinc unu tween 80 agarda mikromorfolojik özellikleri) ve merkezlerdeki otomatize tanımlama sistemleri ile tür düzeyinde tanımlandı.

### Antifungal Tedavi

Antifungal tedavi, ampirik (herhangi bir kültür pozitifliği olmaksızın birden fazla risk faktörü varlığı ile) veya kanıta dayalı (kan/doku kültürü pozitifliği) olarak başlandı. Tedavi başarısı; klinik ve/veya laboratuvar verilerinde düzelme ve/veya kültür negatifliği olarak belirlendi. Klinik başarısızlık ise; tedaviye rağmen klinik cevap alınamaması, anidulafungin başlanan hastalarda başka bir antifungal ilaçla tedaviye devam edilmesi ve kültürde üremenin devam etmesi olarak tanımlandı.

Sonuçlar SPSS 16 paket programına kaydedildi. İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanılmış olup, anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  düzeyi alındı.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler ve Risk Faktörleri

Çalışmaya yedi merkezden toplam 257 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 144 (%56)'ü erkek, ortalama yaş  $58.6 \pm 19.5$  (15-95) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 137 (%53.3)'si dahili bölümlerde [100 (%72.9)'ü yoğun bakım], 120 (%46.7)'si cerrahi bölümlerde [103 (%85.3)'ü yoğun bakım] idi. Hastalarda en sık görülen risk faktörleri son bir ayda antibiyotik kullanımı [249 (%96.9)], üriner kateterizasyon [232 (%90.3)] ve santral venöz kateter varlığı [211 (%82.1)] olarak tespit edilmiştir. Hastalarda anidulafunginin

**Tablo 1. Hastalarda anidulafunginin ampirik veya kanıta dayalı kullanımına göre risk faktörleri**

Risk faktörleri	Ampirik kullanımı (n= 100)	Kanıta dayalı kullanım (n= 157)	Toplam
Antibiyotik kullanımı (son bir ay)	97	152	249
Üriner kateterizasyon	87	145	232
Santral venöz kateterizasyon	76	134	211
Yoğun bakım ünitesinde yatış	74	129	203
Profilaktik H <sub>2</sub> reseptör kullanımı	64	124	188
Mekanik ventilasyon	72	111	183
Total parenteral nütrisyon	69	101	170
Nazogastrik sonda kullanımı	43	78	121
Abdominal cerrahi girişim (son bir ay)	44	70	114
Kardiyak hastalık varlığı	19	42	61
Diabetes mellitus	15	45	60
Steroid kullanımı	22	30	52
Kronik böbrek yetmezliği	17	24	41
Nötropeni	10	5	15

ampirik veya kanıta dayalı kullanımına göre risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Santral venöz kateter 210 (%82.7) hastada vardı. Santral venöz kateteri olan hastaların 120 (%57.1)'inde kan kültürü pozitif. Santral venöz kateteri olan 65 hastada kültür sonuçlarına göre olmak üzere, toplam 86 (%40.9)'sında kateter çıkartıldı. Ampirik antifungal tedavi alan hastaların 21 (%24)'inde kateter çıkartılmış ve sadece 13 (%18.0) olguda kan kültürü pozitifliği saptanmıştır. Kateteri çekilen 86 hastanın 41 (%47.6)'inde, çekilmeyen 124 hastanın 80 (%64.5)'inde prognozun mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür (p< 0.015).

### Fungal Tanımlama

Toplam 257 hastanın 221 (%85.9)'inden kan kültürü, 93 (%36.1)'ünden cerrahi alan infeksiyonu tanısı ile doku kültürü alınmıştır. Kan kültürü alınan hastaların 139 (%62.8)'unda, doku kültürü alınan hastaların ise 14 (%15.0)'ünde maya üremesi saptanmıştır. Doku kültüründe üreme saptanan hastaların 8 (%53.3)'inin kan kültüründe de üreme vardı. Kan kültüründe üreyen etkenlerin 66 (%47.7)'si *Candida albicans* (üç olguda kan ve doku), 33 (%23.7)'ü *Candida parapsilosis* (bir olguda kan ve doku), 17 (%12.2)'si *Candida tropicalis*

(iki olguda kan ve doku), 13 (%9.4)'ü *Candida glabrata* (iki olguda kan ve doku), 8 (%5.7)'i *Candida krusei* ve 2 (%1.4)'si *Saccharomyces spp.* idi.

### Antifungal Tedavi

Antifungal tedavi, hastaların 100 (%38.9)'ünde klinik ve risk faktörleri göz önüne alınarak ampirik olarak, 157 (%61.1)'sinde ise kültürde üreme sonucuna göre başlanmıştır. Hastaların 195 (%75.8)'ine ilk antifungal olarak anidulafungin başlanırken, 62 (%24.2) hastada daha önce başlanan antifungal (46 flukonazol, 11 kaspofungin, üç vorikonazol, iki amfoterisin B) anidulafungin ile değiştirilmiştir. Hastalara ortalama 13.4 ± 8.4 (3-54 gün) gün anidulafungin tedavisi verilmiştir. Anidulafungin tedavisinden başka antifungal tedaviye geçilen hasta olmadı. İlk olarak anidulafungin başlanan hastaların 113 (%57.9)'ü, başka antifungalardan anidulafungine geçen hastaların ise 30 (%48.3)'ü ölümlü sonuçlanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.187). Mortalite 257 hastanın 143 (%55.6)'ünde gözlenmiştir. Mortalite ile sonuçlanan hastaların 72 (%51.8)'sinde kan kültüründe üreme olmuştur. Anidulafungin tedavisi sırasında bir hastada anafilaksi, bir hastada cilt döküntüsü, bir hastada ise trombositopeni yan etkisi görülmüştür. Üç hastada da bu yan etkiler ilaç kesilmesiyle düzelmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, ülkemizde yedi farklı merkezde anidulafunginin kullanımının ilk üç yılını değerlendirmektedir. Hastaların %61.1'inde kültür sonucuna göre, %38.9'unda ampirik olarak antifungal tedavi başlanmıştır. Antifungal tedavi başlamada risk faktörlerinin bilinmesi çok önemlidir. Bu amaçla yapılmış çeşitli çalışmalarda farklı risk faktörleri belirlenmiştir<sup>[5-7]</sup>. Çok merkezli olarak gerçekleştirilen ve kandidemi için risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan, toplam 4276 hastayı içeren bir çalışmada bağımsız risk faktörleri, cerrahi öyküsü, akut böbrek yetmezliği ve total parenteral nütrisyon olarak belirtilmiştir<sup>[5]</sup>. Yoğun bakım hastalarında total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımının, santral venöz kateter kullanımının ve antibiyotik kullanımının kandidemi riskini arttırdığı gösterilmiştir<sup>[6]</sup>. Ülkemizde 100 erişkin yoğun bakım hastasını içeren bir çalışmada kolonize olan ve olmayan hastalar risk faktörleri açısından değerlendirilmiş, yoğun bakımda antibiyotik kullanımı, abdominal cerrahi ve TPN süresinin uzamasının kolonizasyon için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanımının kandida infeksiyon riskini arttırdığı saptanmıştır<sup>[7]</sup>. Bu çalışmada son bir ayda antibiyotik kullanımı, yoğun bakımda yatma, üriner ve santral kateter ile mekanik ventilasyon uygulaması en sık görülen risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

İnvaziv fungal infeksiyonların %70-90'ını kandida infeksiyonları oluşturmaktadır<sup>[8,9]</sup>. Kandida infeksiyonlarının türlere göre dağılımının bilinmesi tedaviye yol gösteren önemli bir parametredir. Türlerin dağılımı coğrafi konuma göre değişmekle birlikte, albicans dışı kandida sıklığının zaman içerisinde arttığı gösterilse de, *C. albicans* hala izole edilen en sık tür olmaya devam etmektedir<sup>[10,11]</sup>. Bu çalışmada da en sık izole edilen tür *C. albicans* olarak saptanmıştır. Ancak albicans dışı türlerin oranı, *C. albicans*'lardan fazla bulunmuş olup; bu da sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlarda kandidemi kaynağı olabilen *C. parapsilosis* oranının fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Benzer sonuçlar ülkemizde farklı merkezlerden de bildirilmiş olup, hastane infeksiyonlarını kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi ve uygulanması ile kandidemi gelişimi önenebilir<sup>[2]</sup>.

Kandida infeksiyonlarında kullanılan eski ilaçlar toksisite, düşük etkinlik ve ilaç direnci nedeniyle tedavide zorluklara neden olmaktadır. Bakterilerde olduğu gibi mayalarda da antifungal ilaçlara direnc oranları artmakta ve özellikle albicans dışı mayalarda doza bağımlı veya doğal direnc görülebilmektedir<sup>[12]</sup>. Anidulafunginin in vitro olarak azol grubu antifungallere dirençli *C. krusei*, amfoterisin B'ye dirençli *Candida lusitanae* veya diğer ekinokandinlere dirençli *C. parapsilosis* dahil olmak üzere geniş bir grubuna etkili olması önemli bir avantaj oluşturmaktadır<sup>[4]</sup>. Ülkemizde erişilebildiği kadarıyla üç ekinokandini birbiri ile kıyaslayan çalışma bulunmamakla birlikte anidulafunginin ilaç etkileşimleri açısından diğerlerine göre avantajı bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %75.8'ine ilk olarak anidulafungin tedavisi başlanmış %24.2'sinde ise başka bir antifungal tedavi alırken anidulafungine geçilmiştir. İnvaziv kandida infeksiyonlarında erken antifungal tedavinin mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Ancak uygun olmayan profilaktik antifungal kullanımı artmış ilaç etkileşimlerine, artan yan etki görülmesine, dirençli fungal suşların seçilimine ve maliyetlerde artışa neden olabilir. Bu nedenle invaziv mantar infeksiyonu düşünülen hastalarda en kısa sürede antifungal tedavi başlanıp gerekirse modifikasyon yapılmalıdır<sup>[13,14]</sup>. Erken tanı için hastaların klinik bilgilerinin kullanıldığı kandida skoru veya mikrobiyolojik yöntemlerle kandida kolonizasyon indeksi gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir<sup>[15,16]</sup>. Ancak ülkemizde her hastanede bu yöntemlerin uygulanması mümkün olmadığından bu çalışmada risk faktörleri dikkate alınarak ampirik olarak 100 hastaya tedavi başlanmıştır.

Avrupa nötropenik olmayan erişkin hastalarda gelişen kandidemilerin tanı ve tedavisinin değerlendirildiği kılavuzda santral venöz kateterlerin çıkarılması AII kanıt düzeyinde önerilmektedir. Aynı rehberde ekinokandin, lipozomal amfoterisin B kullanılıyorsa BII kanıt düzeyinde değişmeyebilir şeklinde öneri bulunmaktadır<sup>[17]</sup>. Çalışmamızda hastalarımızın %48.8'inin kültür sonuçları sonrasında kateteri çıkarılmıştır. Kateter çıkarılan grup ile çıkarılmayan grup arasında mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.013$ ). Sonuçlarımız odak kontrolü açısından santral kateteri olan hastalarda kateter çekilmesinin gerekli olduğunu bir kez daha kanıtlamıştır.



Anidulafungin iyi tolere edilebilen, düşük yan etkiye sahip bir antifungaldir. En sık görülen yan etkiler arasında döküntü, baş ağrısı, mide bulantısı ve gastroenterit bulunmaktadır<sup>[4]</sup>. Çalışmamızda üç hastada ilacın kesilmesiyle gerileyen anafilaksi, cilt döküntüsü ve trombositopeni yan etkileri görülmüştür.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı retrospektif olması nedeniyle kültürde üreme olan her hastada kontrol kan kültürlerinin alınamaması ve antifungal duyarlılığın yapılamamasıdır. Kan kültüründe üreme olan hastaların %51.8'i mortal seyretmiştir. Saptanan yüksek mortalite oranları, sadece kandida infeksiyonuna değil aynı zamanda diğer komorbiditelere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kandida infeksiyonlarında tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen mortalite oranları halen oldukça yüksektir<sup>[18]</sup>. Anidulafungin kandida infeksiyonlarında etkin ve yan etkileri az bir antifungaldir. Ancak üç ekinokandinin birbiriyle karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MT, HP

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: MT, OEK, VAO

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

#### KAYNAKLAR

1. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013;41:645-53.
2. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors of candidemia in adult patients in a tertiary-care hospital. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:489-503.
3. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Medical Mycology* 2011;49:26-31.
4. Küçükoğlu K. Antifungal tedavide son gelişmeler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2008;37:63-90.
5. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycoses Survey. Clin Infect Dis* 2001;15:177-86.
6. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N, Narendra D, et al. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization: a retrospective study. *BJMP* 2013;6:a618.
7. Ergin F, Tülek N, Yetkin MA, Bulut C, Oral B, Tuncer Ertem G. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda Candida kolonizasyonunun değerlendirilmesi ve kolonizasyon indeksinin kullanılması. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:305-17.
8. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. O. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011;30:50.
9. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, Aldabbagh T, Toledo A, Ntinika P, et al. Invasive candidiasis in critically ill patients: a prospective cohort study in two tertiary care centers. *J Intensive Care Med* 2018;1:885066618767835.
10. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;11:18026.
11. Dalyan Cilo B, Topaç T, Ağca H, Sağlam S, Efe K, Ener B. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) broth microdilution methods for determining the susceptibilities of Candida isolates. *Mikrobiyol Bul* 2018;5:35-48.
12. Seyedmousavi S, İlkit M, Durdu M, Ergin Ç, Hilmioglu-Polat S, Melchers W, et al. Candida ve kandidoz: epidemiyoloji, tanı, tedavi, antifungal ilaç direnci ve konağın genetik yatkınlığında güncel durum. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi* 2015;45:1-11.
13. Lau AF, Kabir M, Chen S, Playford EG, Marriott DJ, Jones M, et al. Candida colonization as a risk marker for invasive candidiasis in mixed medicalsurgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *J Clin Microbiol* 2015;53:1324-30.
14. Pullukçu H, Arda B, Sipahi OR, Taşbakan M, Yamazhan T, Ulusoy S. Antifungal tedavi altında olan hastada gelişen invaziv fungal infeksiyonların yönetimi. *FLORA* 2014;19:1-12.
15. Dizbay M, Tunçcan ÖG, Aksakal N, Hızal K, Arman D, Şenol E, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde "Kandida Skoru" nun kandidemi insidansındaki azalmaya olan etkisi. *Gazi Medical Journal* 2016;27:142-4.

16. Pullukçu H, Metin DY, Taşbakan MS. Yoğun bakımda kandidemi gelişen iki olguda anidulafungin deneyimi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012;10:202-5.
17. Cornely O, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19-37.
18. Yiş R, Doluca M. Identification of *Candida* species by restriction enzyme analysis. *Turk J Med Sci* 2018;48:1058-67.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Prof. Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Bornova, İzmir-Türkiye

E-posta: tasbakan@yahoo.com