



Yoğun Bakım Hastalarında COVID-19 İlişkili Kandidemiyi Öngörmede Klinik Tahmin Skoru

Bircan Kayaaslan, Fatma Eser, Dilek Asiltürk, Zeynep Oktay, İmran Hasanoğlu, Ayşe Kaya Kalem, Gülen Dönertaş, Betül Kaplan, Işıl Özkoçak Turan, Deniz Erdem³, Hesna Bektaş, Rahmet Güner

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

³Ankara Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

⁴Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği

26.05.2022

GİRİŞ

Kandidemi



Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedeni (epizodların %7-15)

YBÜ ihtiyacı olan

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda

GİRİŞ

**Kandidemi gelişimi
için risk faktörleri**

Geniş spektrumlu antibiyotikler

Steroidler

Santral venöz kateter

Mekanik ventilasyon

Hemodiyaliz

Total parenteral beslenme

Önceki ameliyat - özellikle abdominal cerrahi

GİRİŞ

- YBÜ'de takip edilen **ciddi COVID-19 hastaları** kandidemi gelişimi açısından yüksek riske sahip
- Mortalite daha yüksek, hastaların önemli bir kısmı hiç antifungal tedavi başlanamadan kaybediliyor
- Risk faktörlerine dayalı bir öngörü ile erken ampirik antifungal tedavi prognozda iyileşme sağlayabilir

GİRİŞ

- Daha önce tanımlanmış risk skorlama sistemleri COVID-19 hastalarında yetersiz kalabiliyor
- Bu nedenle riskli hastaların skorlama sistemi ile belirlenmesine ihtiyaç var
- **Bu çalışmanın amacı:** COVID-19 hastalarında, hastanın YBÜ takibindeki klinik özelliklerine dayalı olarak kullanımı kolay bir kandidemi tahmin skoru geliştirmektir.

Çalışma

- Retrospektif, Ağustos 2020 - Ağustos 2021
- Ankara Şehir Hastanesinin MH3 kulesindeki 3 YBÜ'de yatan tüm COVID-19 tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar
- Enfeksiyon hastalıkları hekiminin düzenli ziyaret yaptığı üniteler



Materyal Metod

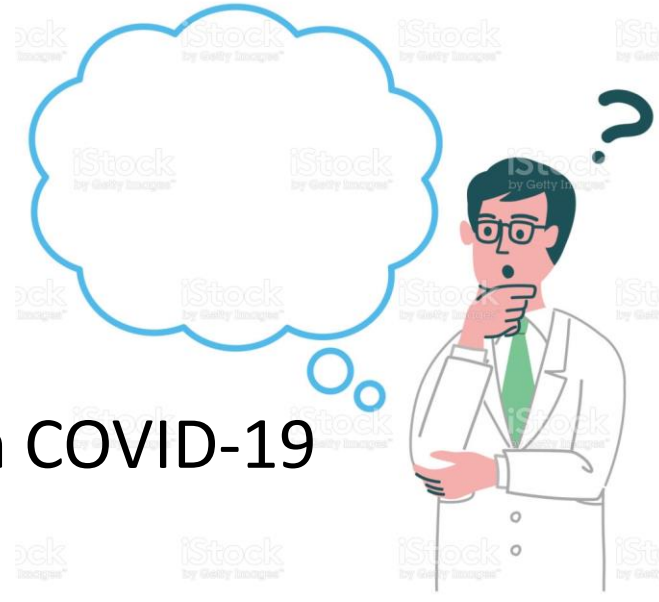
- Kandidemi ile ilişkili önceden bilinen klasik RF
- COVID-19 ilişkili olası RF (steroid, antisitokin tedavi vs)
- Kandida kolonizasyon indeksi, kandida skoru, kandida prediktif kural
- Hastaların ölüm/taburculuk bilgileri kaydedildi
- Yatış süreleri → Uzamış yatış (>14 gün) RF olarak kaydedildi

Materyal Metod

- Kandidemi gelişimini etkileyen değişkenleri ortaya çıkarmak için **tek değişkenli ve çok değişkenli analiz** yapıldı
- **Değişken seçimi**, fast-step-down değişken seçim yaklaşımı kullanılarak yapıldı
- Kandidemi gelişimi açısından her bir risk faktörünün OR tahmin edildi
- 1000-Bootstrap örneğine göre p-değeri kriterlerine bağlı olarak bağımsız değişkenler seçildi.
- Çalışmanın istatistiğinde **SPSS 20.0 ve R stat package** kullanıldı.

SONUÇLAR

- **1166** kandidemi gelişmeyen ve **139** kandidemi gelişen COVID-19 hastası dahil edildi
- En yaygın tür *C. albicans* (%52.3) ve *C. tropicalis* (16.9%) idi.



Hasta Özellikleri ve Kandidemi Gelişimi Olası Risk faktörleri

	Tüm hastalar (1305)	Kandidemi Gelişmeyen (1166)	Kandidemi Gelişen (139)	P değeri
Yaş, median, (IQR†)	73 (62-81)	72 (62-81)	74 (59-81)	0.950
Yaş 65 yaş üstü	876 (67.1)	780 (66.9)	96 (69.1)	0.607
Genel olarak hastalar benzer	810 (62.1)	731 (62.9)	79 (56.8)	0.178
Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık	1137 (87.1)	1016 (87.1)	121 (87.1)	0.977
SVK, TPN, MV, sepsis kandidemi gelişen grupta daha sık	422 (32.3)	379 (32.5)	43 (30.9)	0.709
SVK neredeyse tüm kandidemi hastalarında var (5 hasta hariç)	692 (53)	627 (53.8)	65 (46.8)	0.117
Hastaların hiçbirinde GİS cerrahi ve pankreatit saptanmadı	354 (27.1)	316 (27.1)	38 (27.3)	0.953
Serebrovasküler olay	191 (14.6)	175 (5.0)	16 (11.5)	0.270
Mekanik ventilasyon	225 (17.2)	205 (17.6)	3 (4.8)	0.346
Mekanik ventilasyon süresi, medyan gün (IQR)	134 (10.3)	120 (10.3)	7 (11.1)	0.83
Sepsis	73 (5.6)	65 (5.6)	8 (5.8)	0.830
Santral venöz kateter	143 (11)	126 (10.8)	17 (12.2)	0.611
Total parenteral nutrisyon	75 (5.7)	66 (5.7)	9 (6.5)	0.697
GİS enstrümantasyon/cerrahi	106 (8.1)	98 (8.4)	8 (5.8)	0.280
Pankreatit	691 (53)	569 (48.8)	122 (87.8)	<0.001
	5 (3-10)	5 (3-9)	5 (2-11)	0.562
	583 (44.7)	498 (42.7)	85 (61.2)	<0.001
	701 (53.7)	567 (48.6)	134 (96.4)	<0.001
	81 (6.2)	51 (4.4)	30 (21.6)	<0.001
	-	-	-	
	-	-	-	

Kandidemi Gelişimi Olası Risk faktörleri

	Tüm hastalar (1305)	Kandidemi Gelişmeyen (1166)	Kandidemi Gelişen (139)	P değeri
İdrar örneğinde Candida spp varlığı	213 (16.3)	152 (13.1)	61 (43.9)	0.001
DTA'da Candida spp varlığı	161 (12.3)	117 (10.1)	44 (31.7)	0.001
Diğer örneklerde Candida spp varlığı	33 (2.7)	27 (2.3)	6 (4.3)	0.001
<u>Multifokal kandida kolonizasyonu</u>	132 (10.1)	97 (8.3)	35 (25.2)	0.001
<u>Candida kolonizasyon indeksi¶</u>	0 (0-0.3)	0 (0)	0 (0)	0.001
< 0,5	1134 (86.9)	878 (75.4)	256 (18.5)	0.001
>= 0,5	171 (13.1)	118 (10.2)	53 (38.1)	0.001
<u>Candida skoru**</u>	0 (0-2)	0 (0)	0 (0)	0.001
<= 2 puan	1143 (87.6)	878 (75.4)	265 (19.1)	0.001
>= 3 puan	162 (12.4)	118 (10.2)	44 (31.7)	0.001
<u>Kandidemi için klinik prediktif kural pozitifliği††</u>	325 (24.9)	274 (23.5)	51 (36.7)	0.001
Nozokomiyal enfeksiyon varlığı	743 (57.0)	643 (55.2)	100 (72.0)	0.008
Öncesinde bakteriyemi varlığı	1102 (84.5)	978 (83.9)	124 (89.2)	0.008
Önceki tedavileri	1027 (78.7)	893 (76.7)	134 (96.4)	0.008
<u>Antibiyotik kullanımı</u>	1027 (78.7)	893 (76.7)	134 (96.4)	0.008
<u>Geniş spektrumlu antibiyotik</u>	249 (19.1)	214 (18.3)	35 (25.2)	0.008
Antifungal kullanımı	97 (7.4)	83 (7.1)	14 (10.1)	0.008
Steroid kullanımı, herhangi bir dozda	855 (65.5)	778 (66.7)	77 (55.4)	0.008
Yüksek doz steroid kullanımı	307 (23.5)	274 (23.5)	33 (23.7)	0.008
Antisitokin tedavi	122 (9.3)	107 (9.2)	15 (10.8)	0.008
<u>YBÜ'de yatış süresi</u>	9 (5)	7 (6)	2 (1.4)	0.008
Total mortalite	642 (49.2)	553 (47.4)	89 (63.3)	0.001
<u>14 günden uzun YBÜ yatışı</u>	387 (29.7)	292 (25)	95 (68.3)	<0.001

Kandidemi gelişenlerde;

- Multifokal kolonizasyon, kandida indeksi, kandida skoru ve kandida prediktif kural iki grupta farklı idi
- Enfeksiyon ve antibiyotik kullanımı daha yüksek
- YBÜ'de uzun yatış süresi

Kandidemi gelişenlerde;

- Mortalite çok daha yüksek (%87.1 vs %44.7)
- Önemli bir kısmı tedavi alamadan kaybedilmişti

Kandidemi gelişenlerde;

- Steroid kullanımı anlamlı olarak daha düşük

Kandidemi Gelişimi İçin Bağımsız Risk Faktörleri

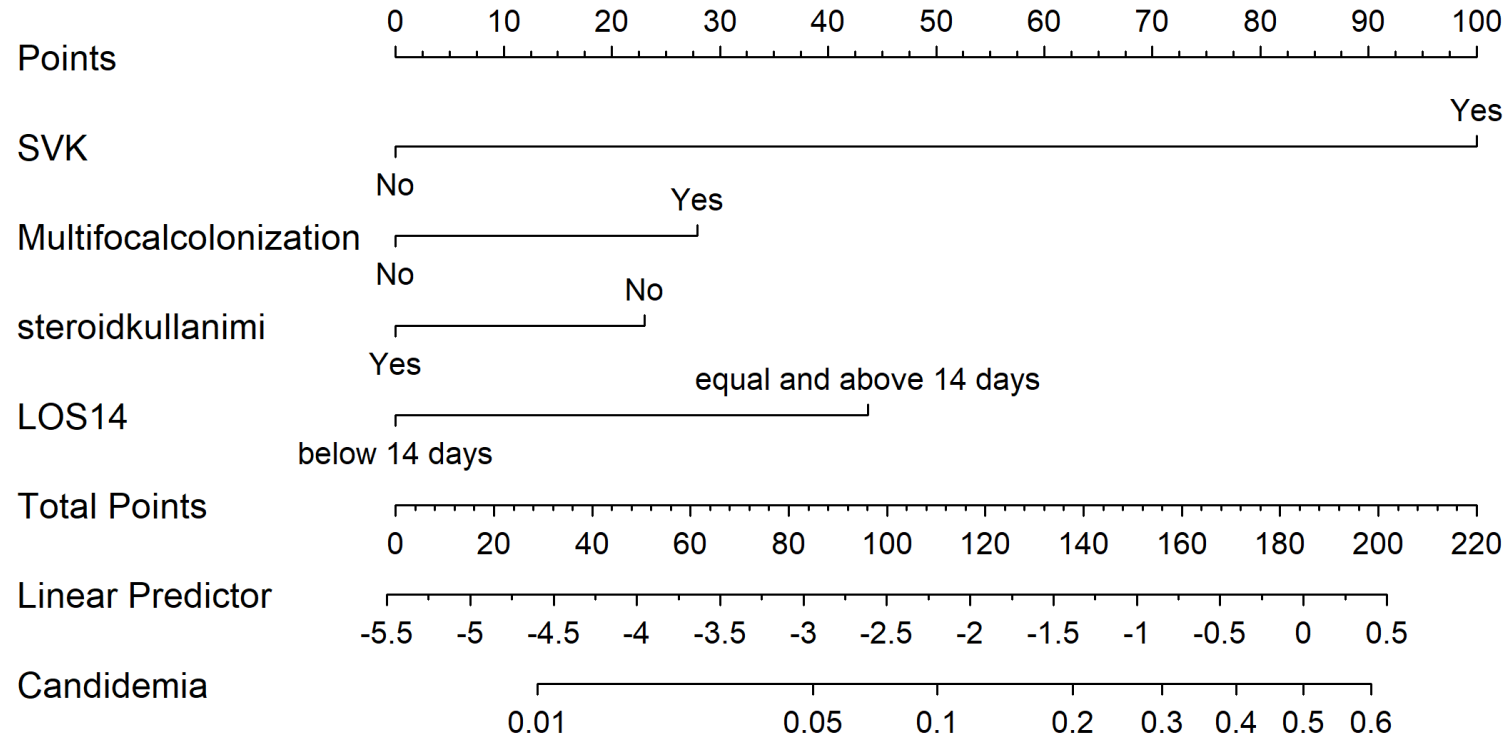
Değişken	Univariate				Multivariate			
	OR [†]	95% CI L	95% CI U	p	OR	95% CI L	95% CI U	p
Yaş	1.00	0.99	1.01	0.7406				
Yaş, (65 ve üzeri)	1.10	0.76	1.62	0.6069				
Cinsiyet, erkek	1.28	0.89	1.82	0.1792				
En az bir komorbidite	0.99	0.59	1.68	0.9774				
Diyabet	0.93	0.64	1.36	0.7086				
Hipertansiyon	0.76	0.53	1.07	0.1183				
Koroner arter hastalığı	0.74	0.43	1.27	0.2718				
Kalp yetmezliği	1.01	0.68	1.50	0.9526				

Kandidemi gelişimi için bağımsız risk faktörleri;

- **SVK varlığı** (OR **19.7**, %95 CI 8.1-44.8, P< 0.001)
- **Multifokal kandida kolonizasyonu** (OR **2.8**, %95 CI 1.4-37, P 0.0027),
- **Uzun süreli yoğun bakımda kalış (≥14 gün)** (OR 3.6, %95 CI 1.08-3-37, P 0.0260),
- **Kortikosteroid kullanımı** (OR **0.5**, %95 CI 0.34- 0.76, P <0.0001),

Öncesinde bakteriyemi varlığı	3.38	2.38	4.85	<0.0001				
Steroid kullanımı, herhangi bir dozda	0.62	0.43	0.88	0.0083	0.51	0.34	0.76	0.0011
Geniş spektrumlu antibiyotik	18.49	5.12	66.79	<0.0001				
Geniş spektrumlu antibiyotik	1.13	0.73	1.75	0.5717				
Anti-sitokin tedavi	0.75	0.38	1.48	0.4083				
Anti-MRSA tedavi	5.48	3.72	8.07	<0.0001				
YBÜ'de yatış süresi	1.08	1.06	1.09	<0.0001				
YBÜ'de yatış süresi (14 gün ve üzerinde)	6.46	4.41	9.46	<0.0001	3.62	2.42	5.44	<0.0001

COVID-19 İlişkili Kandidemi Skoru NOMOGRAM



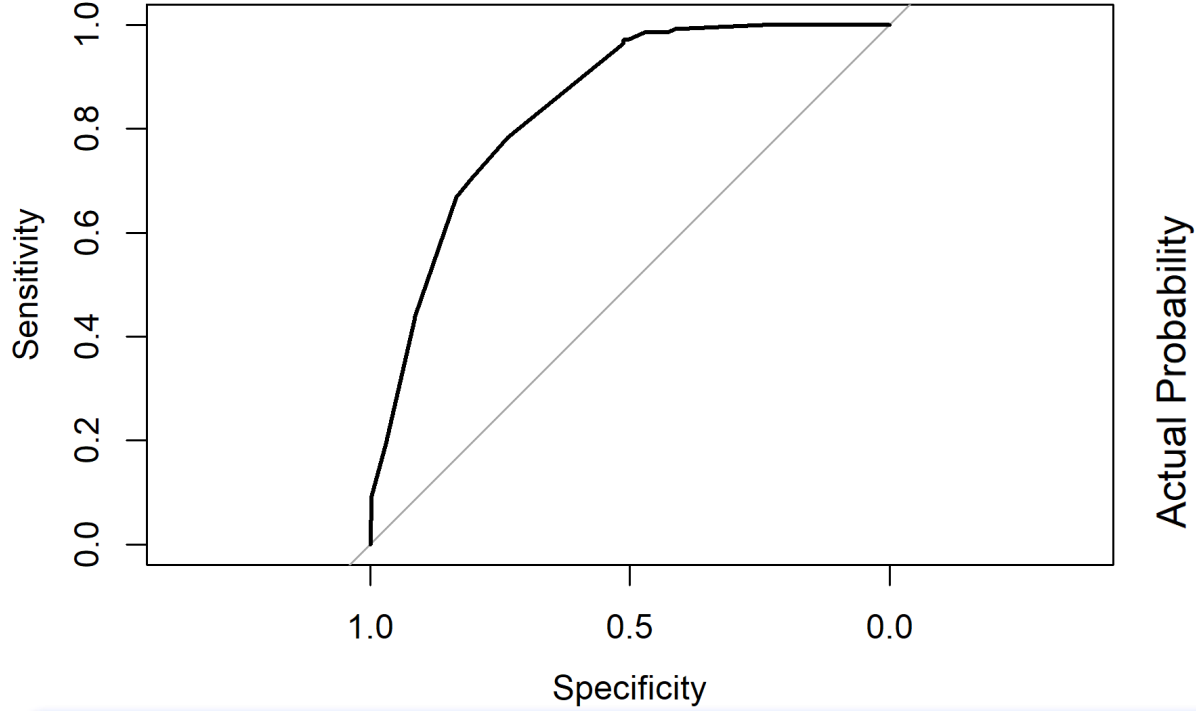
COVID-19 İlişkili Kandidemi Skoru

SVK	51
>14 gün yatış	23
Multifokal kolonizasyon	14
Steroid almıyorsa	12

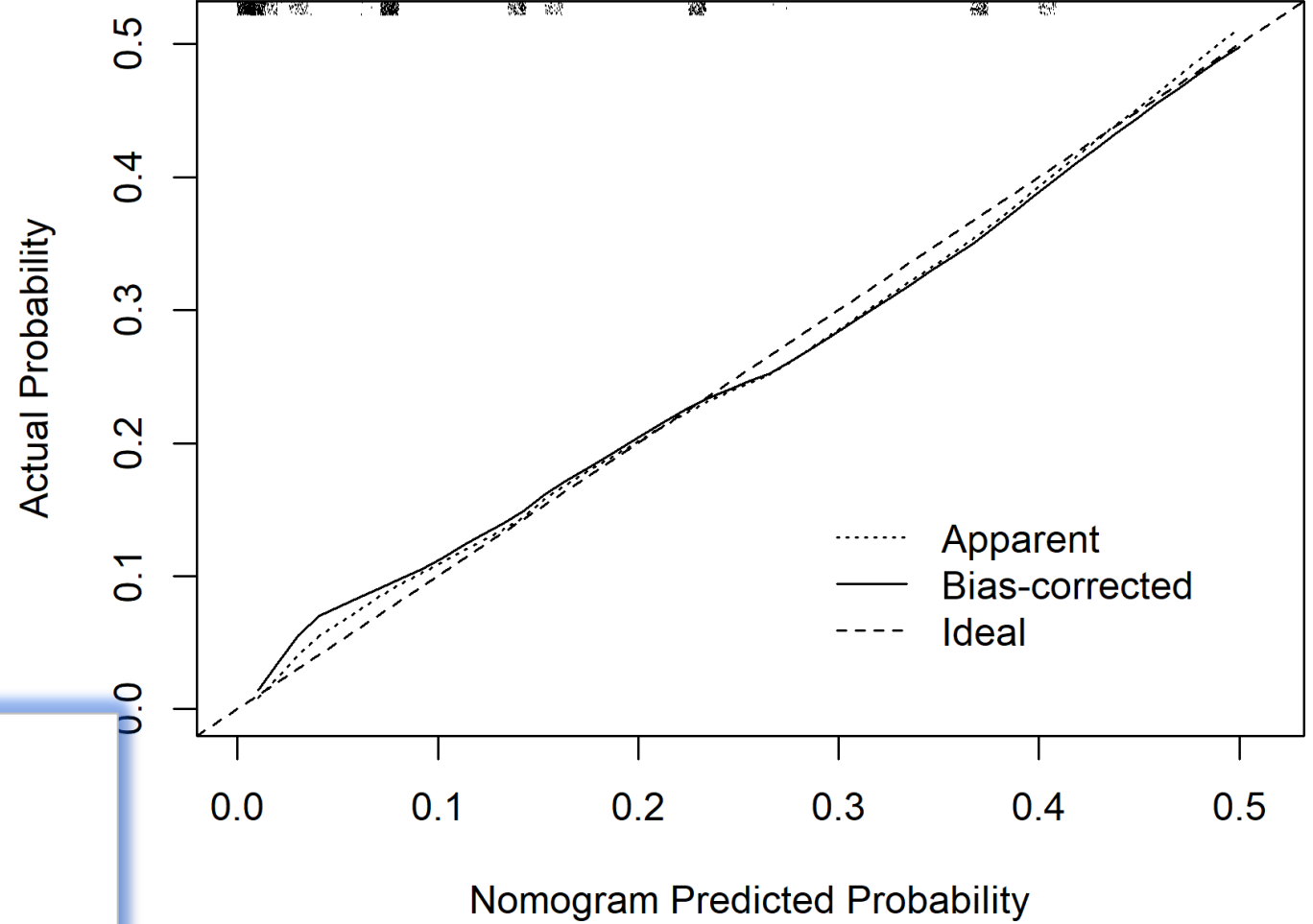


Toplam 56 puan alması
gerekıyor kandidemi
gelişimi için

COVID-19 İlişkili Kandidemi Skoru



- Skor yüksek prediktif degere sahip
- AUC 0.84 (95% CI 0.81-0.87)
- Duyarlilik %78, özgülük %74



TARTIŞMA ve SONUÇ

- Çalışmamız COVID-19 hastalarında literatürdeki kandidemi ilişkili mortalitenin yüksek olduğu verisini destekledi
- Literatürde (57.1%, 66.7%, ve 72.7%), çalışmamızda: %81.7
- Hastaların önemli bir kısmı (% 40) tanı alamadan kaybedilmişti
- COVID-19 ile ilişkili risk faktörlerinin kandidemi gelişimi üzerindeki etkisi hakkında literatüre katkı sağladı

TARTIŞMA ve SONUÇ

- SVK varlığı
- Multifokal kolonizasyon
- 14 günden uzun süreli yatış
- Steroid kullanılmaması kandidemi gelişimi için bağımsız RF
- Daha önceki çalışmalarda steroid kandidemi gelişimi için riskli bulunmuş, ancak bu çalışmalar COVID-19 öncesi döneme ait
- COVID-19 hasta popülasyonu önce çalışmalardaki hasta popülasyonundan çok farklı

TARTIŞMA ve SONUÇ

ŐaŐırtan sonuç

COVID-19'a 6zg6n parametrelerden kortikosteroid kullanımının beklenenin aksine kandidemi geliŐimine karŐı koruyucu etkisi olduğu bulundu

- Steroidlerin kandidemi 6zerindeki koruyucu etkisi, kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltıcı etkileri ile aēıklanabilir
- Hastanede ve YB6'de kalış s6resini kısaltıyorlar
- BaŐka bir ēalıŐmada → Steroid ve tosilizumab kandidemi gelişimi iēin bir RF larak bulunmamıŐ

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Hastaların başlangıçta ağırlıklarını değerlendiremedik (APACHE skor vs)
- Retrospektif karakterde bir çalışma, veri toplamasında zamana bağlı eksiklik olmuş olabilir
- Öngörülemeyen risk faktörleri gözden kaçmış olabilir

SONUÇ OLARAK

- Geliştirdiğimiz COVID-19 ilişkili kandidemi skoru yüksek tahmin gücüne sahip
- Duyarlılığı özgüllüğü yüksek ve kalibrasyonu sağlanmış bir skor
- Hastalık klinik bulgusu olan hastada erken dönemde eğer kandidemi skorunu sağlıyorsa ampirik tedavinin erken başlanması mortalite düşürülebilir
- Bildiğimiz kadarıyla COVID-19'da ilk skor
- Bu konuda literatürde sonraki yapılacak çalışmalarla desteklenmesi yerinde olacaktır.

Teşekkürler.....