

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Kandida İnfeksiyonları: **Nasıl Tedavi Edelim?**

Dr. Murat KUTLU

Pamukkale Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Sunum Planı

- Giriş
 - Epidemiyoloji ve etiyoloji
- Yönetim
 - Antifungal tedavi
 - Profilaksi
 - Ampirik
 - Hedefe yönelik
 - Tedavi seçimi
 - Kaynak kontrolü

YBÜ-İnvazif Kandida İnfeksiyonları

- Kandidalar YBÜ'de yatan hastalarda en yaygın invazif mantar infeksiyonu etkenidir
- Kandidaların etken olduğu infeksiyonlar, çoğunlukla sağlık bakımı ilişkilidir
- Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalar başta kandida kan dolaşımı infeksiyonu (kandidemi) olmak üzere invazif kandida infeksiyonları için artmış riske sahiptir
- İntraabdominal kandidoz, oküler kandidoz, kandida endokarditi, kandidüri

YBÜ-İnvazif Kandida İnfeksiyonları

- YBÜ'de kandidemi insidansı 5-20 kat daha yüksektir
- Kandidemi vakalarının yarısı YBÜ'de oluşmaktadır.
- Hastane kökenli kan dolaşım infeksiyonlarının %11'ine kandidalar neden olmaktadır.
- YBÜ'nde kan dolaşım infeksiyonları arasında kandidalar üçüncü sırada yer almaktadır.
- İntraabdominal kandidoz (İAK) da yoğun bakımda sık görülmektedir
- Ülkemizde YBÜ yapılan çok merkezli bir nokta prevelans çalışmasında etken saptanan sepsis olgularında kandidaların oranı % 4,7

YBÜ-İnvazif Kandida İnfeksiyonları

- Kandidemi ve diğer invazif kandida infeksiyonlarının görülme sıklığında artış eğilimi
- Genel olarak ve YBÜ de yatan hastalarda
 - Yatış süresi
 - Maliyet
 - Mortalite
- Türkiye'de
 - YBÜ-kandidemi, ölüm oranı %83
 - YBÜ-invazif kandida infeksiyonu mortalite için bağımsız risk faktörü

YBÜ-İnvazif Kandida İnfeksiyonları

- Son iki dekadda kandida tür değişimi yaşanmakta
- Albicans dışı kandidaların oranı YBÜ'lerinde %50 ve üzeri oranlara çıkabilmektedir.
- Tür dağılımında zaman dışında yaş, bölge, eşlik eden hastalıklar, antifungal kullanımı gibi faktörler de etkilidir.
- *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei*
- Son yıllarda ise *Candida auris* bildirimleri artmakta

YBÜ-İnvazif Kandida İnfeksiyonları

- Farkındalık, şüphe eksikliği
- İnvazif kandidoz için özgül klinik tablo yoktur
- Klinik, İC tutulum alanına göre değişir
 - Kandidemi, intraabdominal, oküler, endokardit, menenjit
- Klinik tablonun kültürde kandida üreyene kadar hızla kötüleşmesi
- Tedavi gecikmesi
- Moleküler ve diğer hızlı tanı yöntemlerinin kullanımının kısıtlı olması
- YBÜ'de ampirik antifungal tedavi başlanması net olarak tanımlanmamış olması

Hangi Hastalar İnvazif Kandidoz Riskine Sahip?

- Yüksek APACHE II skoru
- Diabetes mellitus
- Nötropeni
- Renal yetmezlik
- Cerrahi, başlıca abdominal
- Pankreatit
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Parenteral beslenme desteği
- Hemodiyaliz
- Mekanik ventilasyon
- Santral venöz kateter varlığı
- İmmün baskılayıcı tedaviler

İnvazif Kandidozu Neden Yönetelim?

İnvazif kandida infeksiyonu artış eğilimi
Kaba ölüm ve atfedilen ölüm oranlarının yüksek olması

Ölüm Üzerine Etkili Faktörler

Yaş
Altta yatan hastalık
Kandida türü
Fizyolojik durum

Sağkalım Üzerine Etkili Faktörler

Antifungal başlama zamanı
Uygun antifungal seçimi
Kaynak kontrolü
Kateter çekilmesi

Olgu

- 7 yıldır SLE ve Lupus Nefriti tanısı olan 45 yaşında kadın hasta
- Bir haftadır olan halsizlik, kusma yakınmaları
- Son üç gündür ateş, sol kalçada ve genital bölgede şişlik, ağrı yakınmaları eklenmiş
- Hipertansiyon ve diyabeti var (7-8 ay insülin kullanmış, oral anti diyabetik)
- Azotiyoprin 50 mg 2x1, prednol 12 mg, plaguenil 200 2x1, ürikoliz 300 mg, amlodipin 5mg, ketosteril, neurontin 600 2x1 kullanmakta

Olgu

- Genel durumu orta-kötü
- Ateş 39 C derece
- Perine ve solda daha belirgin her iki kalçada yaygın kızarıklık şişlik mevcut
- BK: 830/mm³, Hb:11 gr/dL Tr: 112 bin/mm³
- CRP:7,7 mg/dL, kreatinin:1.5 mg/dL
- Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji
 - Selülit, nekrotizan fasiit
 - Alt batin-pelvik MRI planlanması
 - İki set kan kültürü ve idrar kültürü sonrasında
 - Piperasilin-tazobaktam 4X4.5 gr iv (nef.doz), teikoplanin ilk 2 gün 2X400 mg iv idame 1X400 m iv başlanması

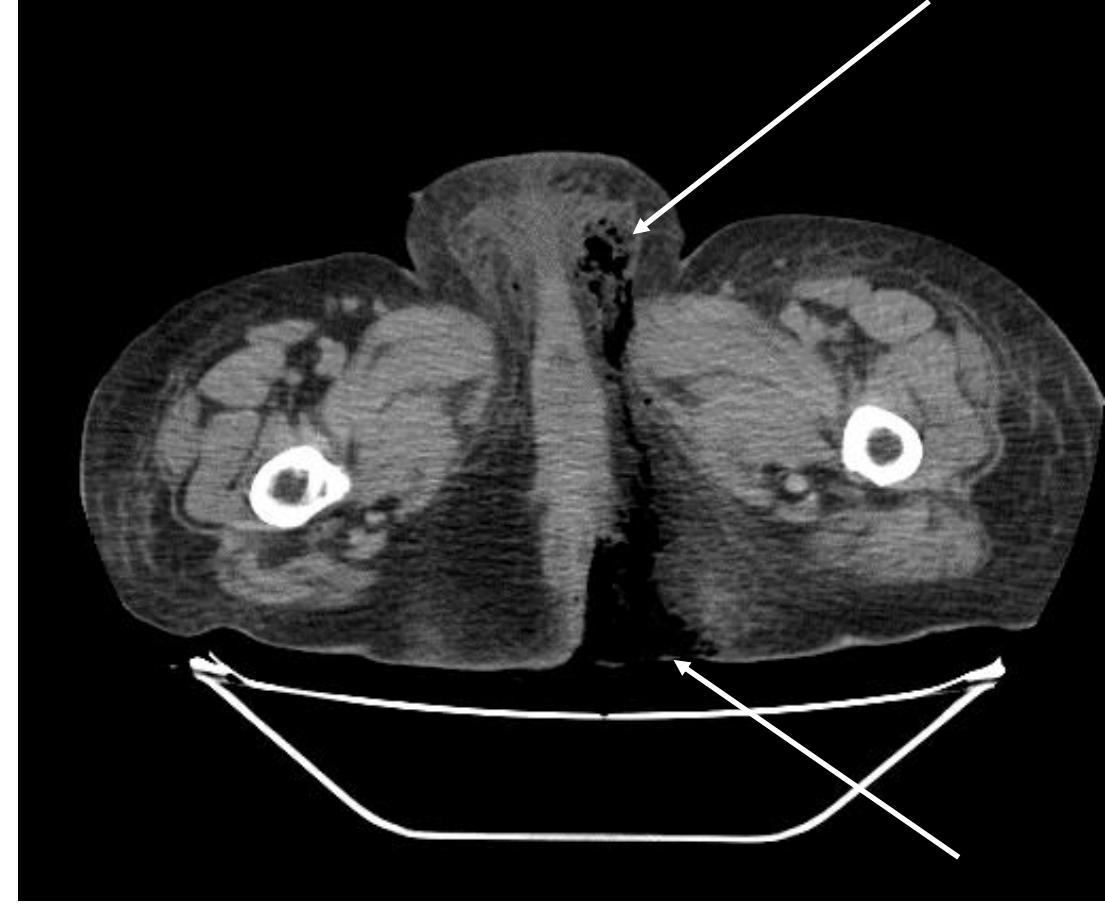
Olgu

- Hasta Romatoloji servisine yatırıldı.
- Kadın Hastalıkları ve Doğum
 - ilaç allerjisi ?
- Dermatoloji
 - fiks ilaç erupsiyon
- Genel Cerrahi
 - Mevcut bulgularla genel cerrahi açısından acil cerrahi girişim düşünülmemiştir.
 - Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji, Plastik Cerrahi, Enfeksiyon Hastalıkları görüşü alınması önerilir

Olgu

- Nefroloji
 - Kreatinin: 3,85 mg/dL
 - Anürik, metabolik asidoz, hiperkalemik
 - Sepsise sekonder akut böbrek yetmezliği
 - Hastaya hemodiyaliz desteği sağlanacaktır
 - HD kateteri takılması
- Yoğun Bakım Ünitesine nakil (35'inci saat)
 - Entübasyon ve mekanik ventilasyon

Olgu



Sol gluteal bölgeden perineye uzanan, levator kaslara kadar ilerleyen pubik bölgede de izlenen cilt altı yağ dokuda yaygın hava dansiteleri ve ödemli görünüm izlendi. Bilateral gluteal bölgede, batin ön duvarda cilt ve cilt altı dokularda sol kesimlerde daha belirgin olmak üzere yağlı planlarda kirlenme izlenmiştir.

Olgu

- İnvazif Kandidoz riski var mı?
 - **Diabetes mellitus**
 - **Nötropeni?**
 - Renal yetmezlik
 - Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
 - Hemodiyaliz
 - Mekanik ventilasyon
 - Santral venöz kateter varlığı
 - **İmmün baskılayıcı tedaviler**

İnvazif Kandidoz Gelişimini Önleyebilir miyiz?

- ***Antifungal profilaksi***

- Bir protokole bağlı olarak-invazif kandidoz kanıtı olmadan-antifungal verilmesidir.
- YBÜ hastalarında antifungal profilaksinin değerlendirildiği birçok meta-analizde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.
- Antifungal profilaksi invazif kandidoz gelişme sıklığını azaltır. Ancak sağ kalım üzerine etkili bulunmamıştır
- Antifungallerin aşırı kullanımı; toksisite ve direnç artışı riskleri
- Dokuz yüksek riskli hastaya karşılık 188 düşük riskli hasta.

Colombo AL et al. Lancet Infect Dis 2017

Ostrosky-Zeichner L, et al. Clin Infect Dis. 2014

Knitsch W, et al. Clin Infect Dis 2015

İnvazif Kandidoz Gelişimini Önleyebilir miyiz?

- Avrupa kılavuzu (ESCMID, 2012);

- Yakın zamanda gastrointestinal cerrahi geçiren
- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyonu olan
- Anastomoz kaçağı olan hastalar

flukonazol 400 mg/gün profilaksisi; OÖ, L1

- ABD kılavuzu (IDSA, 2016);

- İnvazif kandidoz riski yüksek olan (> %5) YBÜ hastaları
- YBÜ hastalarına klorheksidin ile günlük banyo yaptırılması; ZÖ, OKD

flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg) yükleme sonra 400 mg/gün (6 mg/kg) profilaksisi; ZÖ, OKD

- Profilakside bir ekinokandin de alternatif olarak kullanılabilir.

Cornely OA. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.

Pappas PG, Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.

Peman J, et al. Rev Iberoam Micol 2017;34(3):130-42.

Olgu

- Kan kültüründe Gram negatif basil alarmı
 - Pip-tazo kesilerek meropenem
- YBÜ yatışı üçüncü günü; CRP:44,3 mg/dL, genel durumunda düzelme yok, ateşi devam ediyor, nötropeniden çıkmış
- Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji
 - Meropem tedavisi üç, teikoplanin dördüncü gün
 - Gram negatif basil tanımlama ve antibiyogram sonucu henüz çıkmamış
 - Kateter ve periferik ven kan kültürleri
 - Cerrahi tedavi için Plastik Cerrahi konsültasyonu

Olgu



- Ampirik antifungal tedavi başlayalım mı?

Ampirik Antifungal Tedavi

- YBÜ hastaları için ampirik tedavi kriterleri tanımlanmamıştır
 - Ateş süresi? YBÜ yatış süresi?
- Erken tedavi morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresini azaltabilir
 - Çelişkili sonuçlar mevcut
 - Retrospektif çalışmalar bunu desteklemekte
 - Prospektif randomize çalışmalar da fark yok
- Antifungallerin fazla kullanımı
 - Maliyet artışına neden olur
 - Toksikite ve direncin ortaya çıkışını artırabilir.

Ampirik Antifungal Tedavi

- ESCMID kılavuzu; ampirik tedavi için “ateş odaklı yaklaşım” tabirini kullanmaktadır
 - Mikrobiyolojik kanıtı olmayan, invazif kandidoz risk faktörlerine sahip, ateşi devam eden hastaya antifungal tedavi başlanması
- IDSA kılavuzu;
 - İnvazif kandidoz risk faktörlerine sahip olup ateşi açıklayacak başka neden olmayan hastalarda düşünülmelidir.
 - Risk faktörleri için klinik değerlendirme ve invaziv kandidoz için tanı belirteçleri ve/veya steril olmayan kültür sonuçlarına dayanmalıdır
 - İntraabdominal infeksiyon klinik bulguları ve kandidoz risk faktörleri olan yakın zamanda abdominal cerrahi, anastomoz kaçağı veya akut nekrotizan pankreatitli hastalar için değerlendirilebilir (güçlü öneri, okd)
 - Ampirik tedavi risk faktörlerine sahip ve septik şok bulguları olan hastalara mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır

Ampirik Antifungal Tedavi

- ESCMID kılavuzu; antifungal ilaç seçimi için önerisi yok
 - Lokal epidemiyolojik veriler göre seçim
 - Flukonazol veya bir ekinokandin (Marjinal Ö, LII KD)
- IDSA kılavuzu;
 - Bir ekinokandin; GÖ, OKD
 - Eğer azol kullanımı olmayan hasta ve azol dirençli suşlarla kolonize değilse alternatif olarak, flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg) yükleme sonra 400 mg/gün (6 mg/kg); GÖ, OKD
 - Diğer ilaçlara intolerans varsa alternatif olarak, bir amfoterisin B lipid formül, 3-5 mg/kg; GÖ, ZKD

Ampirik Antifungal Tedavi

- Ampirik antifungal tedaviye 4-5 gün içerisinde klinik olarak cevap görülmeyen ve invaziv kandidoz kanıtı olmayan veya negatif tahmin değeri yüksek olan kültür dışı tanı testleri olumsuz sonuçlandığı hastalarda ampirik antifungal tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (Güçlü öneri, zayıf kanıt düzeyi)
- Eğer ampirik antifungal tedavi ile klinik düzelme sağlanırsa tedavi süresi doğrulanmış invazif kandidozda olduğu gibidir (Zayıf öneri, zayıf kanıt düzeyi)

Pre-emptif Antifungal Tedavi

- ESCMID kılavuzu; pre-emptif tedaviyi “tanı odaklı yaklaşım” tabirini kullanmaktadır
 - Kanıtlanmış invazif kandidozu olmayan hastaya, kandidozun mikrobiyolojik bulguları ile tetiklenen antifungal tedavi başlanması
- IDSA kılavuzu; pre-emptif tedavi tanımı yok ama ampirik tedavi tanımında yer alan
 - ... **invaziv kandidoz için tanı belirteçleri ve/veya steril olmayan kültür sonuçlarına dayanmalıdır.**
 - Ampirik antifungal tedavini sadece kolonizasyon sonuçlarını temel alarak başlanmasını uygun olmadığını belirtmekte
 - Kolonizasyon temelli skor ve indekslerin olgu yönetimini değiştirmedini ve pahalı olup, iş yükü artışına neden olmakta

Olgu

- Hastaya profilaktik, ampirik antifungal başlanmadı
- Pre-emptif yaklaşım için;
 - Kolonizasyon için rutin çalışma yürütülmemekte
 - 1-3 B-glukan ve/veya mannan-anti-mannan çalışılmıyor
- Bu hastaya antifungal ne zaman başlanır?

Olgu

- Kan kültüründe üreyen Gram negatif basil kontaminan basil olarak raporlandı
 - Ertesi gün alınan kan kültürü bakteriyel üreme alarmı yok
- 4'üncü günde alınan Kan kültüründe ertesi gün maya üremesi
 - Kateter-periferik ven işaretlemesi yapılmamış
- Cerrahi tedavi yapılmamış
- Tedaviye mikafungin 1X100 mg eklenmesi
- 2 veya 3. günde kontrol kültür alınması

Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

- Kan kültüründe *Candida* spp. üremesi veya
- Steril bölgeden alınan biyopsi veya aspirasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde maya görülmesi veya
- Klinik veya radyolojik olarak infeksiyonla uyumlu normalde steril bölgeden steril olarak alınan örnekte *Candida* spp. üremesi (<24 saat içinde takılmış dren dahil)

Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

- ESCMİD Kılavuzu; kandidemi ve invazif kandidoz için öneriler
 - Anidulafungin 200/100 mg (A I)
 - Caspofungin 70/50 mg (A I)
 - Mikafungin 100 mg (A I)
 - Liposomal Amfoterisin B 3 mg/kg (B I)
 - Vorikonazol 6/3 mg/kg/gün (B I)
 - Flukonazol 400–800 mg (C)
- ECİL-6 hematoloji hastası olmayan kandidemili hastalar için öneriler
 - Anidulafungin (A I)
 - Caspofungin (A I)
 - Mikafungin (A I)
 - Liposomal AB (A I)*
 - Flukonazol mg (A I)**
 - Vorikonazol (A I)*

Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

- IDSA Kılavuzu; kandidemi için öneriler
 - Bir Ekinokandin* (Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)
 - Kritik olmayan hasta ve flukonazol dirençli *Candida* türü düşünülmemeyen hastalarda alternatif olarak;
 - Flukonazol (Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

- IDSA Kılavuzu; kandidemi için öneriler
 - Alternatif tedavi sağlanamıyorsa veya yapılamıyorsa,
 - Ekinokandinlere veya azollere intolerans varsa,
 - Diğer tedavilere refrakterse,
 - Diğer antifungallere direnç varsa,
 - Kriptokok gibi *Candida* dışı maya olasılığı varsa,
 - Lipid formülasyonlu Amfoterisin B (Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

Tedavide Ekinokandin Seçimi

- Kandidalar üzerine öldürücü etki
- *C. parapsilosis* dışında düşük MİK değerleri
- Düşük yan etki
- Göz, SSS ve idrar dışında yeterli konsantrasyon
- Renal yetmezlik veya HD'de doz ayarı gerekli değil
- Orta-ileri düzey KC yetmezliğinde kaspofungin dışında doz ayarı gerekli değil
- İlaç düzeyi izlemi gerekli değil

Tedavide Ekinokandin Seçimi

- Ekinokandin kullanımı sağ kalım için bağımsız faktör
Andes DR, Clin Infect Dis. 2012;54(8):1110-1122.
- Ekinokandin kullanımı ile kandidemi persistens oranı daha düşük
Lin KY, J Infect. 2018 Sep;77(3):242-248.
- Yüksek klinik yanıt; mikrobiyolojik yanıt
Kullberg BJ et al. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2368–2377
- *C. parapsilosis*'de ampirik ve hedefe yönelik tedavide flukonazol ile benzer etkinlik
Lopez-Cortes et al. / Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 733.e1e733.e8
Chiotos K et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 3536–3539

Tedavide Flukonazol Seçimi;

- Oral tedavi seçeneği
- *C. glabrata* ve *C. kruseii* dışında direnç ve MİK yükselmesi sorunu sınırlı
- İyi doku geçişi; göz, SSS ve yüksek idrar konsantrasyon
- Kreatinin klirensi < 50 ml/dk olduğunda doz ayarı
- Ampirik ve hedeflenmiş tedavide ekinokandinler ile benzer etkinlik

Hedefe Yönelik Tedavide Antifungal Seçimi

- Lokal epidemiyoloji – Baskın olan *Candida* türü, duyarlılık verileri
- Son dönemde azol, ekinokandin kullanımı
- Antifungal dirençli *Candida* türleri ile kolonizasyon
- Antifungal ilaca intolerans öyküsü
- İlaç etkileşimleri

Hedefe Yönelik Tedavide Antifungal Seçimi

- Hastalığın şiddeti
- Eşlik eden hastalıklar, SVK bulunması
- Santral sinir sistemi, kardiyak kapak ve/veya visseral organ tutulumunun kanıtı
- Maliyet

Tedavi Seçiminde Kandida Tür Rolü

- *C. albicans*:
 - Üç grup ilaca da büyük oranda duyarlıdır.
 - Flukonazol direnci % 0,3-2 arasında raporlanmıştır. Bu direnç genellikle kronik flukonazol kullanımı olan immünsüpressif hastalar ile ilişkilidir.
- *C. parapsilosis*:
 - Genel olarak üç antifungal ilaç grubuna da duyarlıdır.
 - Bununla birlikte yüksek ekinokandin MİK değerlerine sahip.
- *C. tropicalis*:
 - Genellikle her üç ilaç grubuna duyarlı. Flukonazol direnci %3'ün altında

Tedavi Seçiminde Kandida Tür Rolü

- *C. glabrata*:

- Flukonazole direnç ve doz bağımlı duyarlılık (yüksek doz 12 mg/kg doz) bu türde yaygın olarak saptanmaktadır.
- Flukonazole dirençli suşlarda vorikonazole çapraz direnç de olabilmektedir.
- Ekinokandin kullanan hastalarda ekinokandin dirençli *C. glabrata*.
- ABD'de 2006-2010 arasında izole edilen kan dolaşımı infeksiyonu etkeni *C. glabrata* suşlarında ekinokandin ilaçlara direnç oranı %8-9,3 arasında saptanmıştır.
- Amfoterisin B bu türe karşı geciken bir öldürme kinetiğine sahip olup; liposomal amfoterisin B dozunun 5 mg/kg, klasik amb dozunun ise 1 mg/kg olarak hesaplanması gerekmektedir.

Tedavi Seçiminde Kandida Tür Rolü

- *C. kruseii*:
 - Flukonazole doğal dirençli
 - Genellikle ekinokandinlere ve vorikonazole duyarlıdır.
 - Amfoterisin B ye karşı direnç yok ama diğer türlere göre daha yüksek MİK değerleri.
 - Bu nedenle liposomal amfoterin B dozunun 5 mg/kg, klasik amb dozunun ise 1 mg/kg olarak hesaplanması gerekmektedir.
- *C. auris*:
 - Kesinleşmiş direnç sınır değerleri yoktur.
 - Çoğu suş flukonazol dirençlidir.
 - Vorikonazol ve amfoterisin B ye dirençli suşlar saptanmıştır.
 - *C. albicans*'a göre daha yüksek MİK değerleri saptanmakla birlikte çoğu suş ekinokandin duyarlı.

Kontrol Kan kültürleri Ne Zaman Alınmalı?

- İlk kan kültürü negatifliği ortalama ikinci-üçüncü günlerde ortaya çıkmaktadır.
- ESCMID; Günde en az bir
- IDSA; Her gün veya gün aşıırı
- Brezilya kılavuzu; Seri kan kültürü (en azından 3. ve 5. günlerde)
- Japonya kılavuzu: İki günde bir

Olgu

- Mikafungin tedavisinin 5'inci günü
- Üreyen maya *C. albicans* ve duyarlı
- Hastanın antifungal tedavinin üçüncü gününde gönderilen kan kültürlerinde üreme alarmı yok
- Genel durumu daha iyi; ekstübe, ateşi normal; HD ihtiyacı sonlanmış; CRP: 6,7 mg/dl, Kreatinin; 1,67 mg/dL

Oral Antifungal Tedaviye Ne Zaman Geçelim?

- Hastanın oral tedaviyi tolere edebilmesi
- En az 24 saattir ateşinin olmaması
- Kan kültürlerinin negatifleşmesi
- Klinik iyileşmesinin olması
- Diyare, kusma veya ileusunun olmaması
- İzole edilen *Candida*'nın oral verilecek ilaca duyarlı olması

Oral Antifungal Tedaviye Geçelim mi?

- Hasta stabil ve oral ilaca duyarlı ise;
 - ESCMID 10 günlük tedavi sonrası
 - IDSA 5-7 günlük tedavi sonrası;
 - Kliniği stabil olan hastada, izolat flukonazol duyarlı ve kontrol kültür negatif ise flukonazol (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)
 - *C. glabrata*:
 - flukonazol duyarlı ise 800 mg/gün; vorikonazol duyarlı ise 2x200-300 mg (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

Kandidemide Tedavi Süresi

- Metastatik komplikasyon gelişmemişse, kan dolaşımından *Candida*'nın temizlenmesi ve semptomların kaybolmasından sonra 14 gün daha tedavi önerilir.

Kaynak Kontrolü Metastatik Odak Taraması

- Kateter yönetimi
- Oftalmik inceleme
- Ekokardiyografi
- Cerrahi tedavi

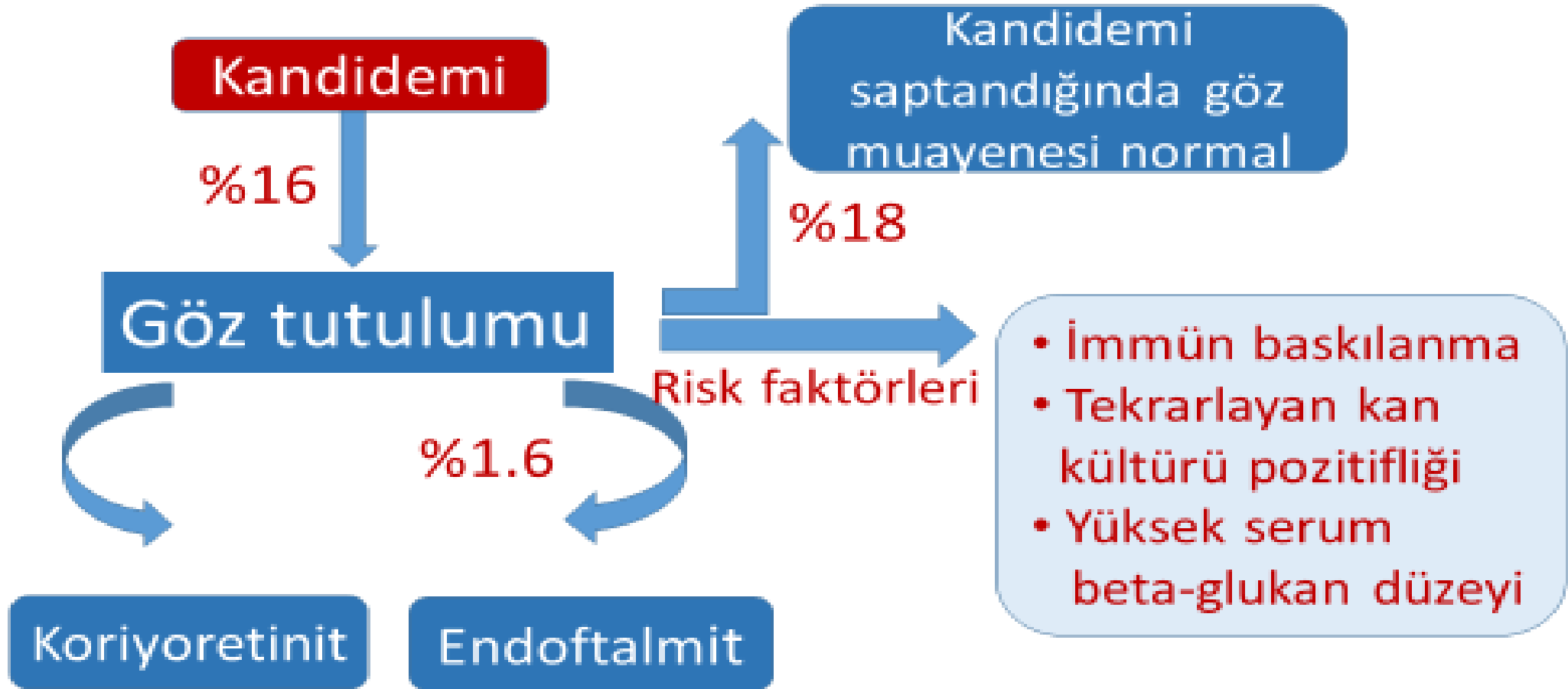
Hastanın SVK kateteri çekilsin mi?

- SVK uygun antifungal tedaviye rağmen kandideminin devam etmesinin başlıca nedeni
- Nötropenik olmayan hastalarda kandidemilerin %30-40'ında kaynak SVK
- Kateter çekilmeli (ESCMID AII, ECİL-6 AII, IDSA güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
- Eğer çıkarılması mümkün değilse, lipid formülasyonlu Amfoterisin B preparatları veya bir ekinokandin tercih edilmesi önerilmekte (ESCMID BII,)
- Ciddi sepsis, 72 saatlik tedaviye rağmen kandideminin devam etmesi, antifungal tedavi sırasında breakthrough infeksiyon oluşması durumunda SVK'nin çekilmesini önermekte (Brezilya kılavuzu)

Olgu

- Kateter çekilmedi.
 - Klinik yanıt var
 - Kontrol kültürde üreme alarmı yok
 - Etken *C. albicans**
 - YBÜ “yarın Romatolojiye nakil verilecek çekerek göndeririz”?
- Cerrahi girişim yok.
- Mikafungin kesildi.
- Flukonazol 12 mg/kg/gün yükleme ve ardından 6 mg/kg/gün idame dozunda iv önerildi.

Oftalmik İnceleme Gerekli mi?



Oftalmik İnceleme Ne Zaman Yapılmalı?

- IDSA; nütropenik olmayan hastalarda tanı sonrası ilk hafta içinde, nütropenik hastalarda nütrofil sayısının düzelmesinden sonra
- ESCMID; zaman belirtilmemiş
- Brezilya; tedavi başlangıcından bir hafta sonra
- Almanya; antifungal tedavi kesilmesinden önce

Kandida Göz Tutulumu Tedavisi

- Flukonazol / vorikonazol
- Lipozomal amfoterisin B \pm flusitozin: Flukonazol/vorikonazol dirençli ise
- Makula tutulumu varsa; \pm intravitreal amfoterisin B deoksikolat veya vorikonazol enjeksiyonu
- Vitrektomi?
- Süre: En az 4-6 hafta

Ekokardiyografi Gerekli mi?



Kandida endokarditli vakaların %30'unda ne persistan kandidemi ne de kalp kapak hastalığı tespit edilmiştir.

Ekokardiyografi Gerekli mi?

- TTE % 2.9 (5/172)
- TEE % 11.5 (10/87)
- ESCMID; Kandidemili hastalarda transözefagial EKO'yu rutin olarak önermektedir.
- Alman kılavuzunda ise, persistan ve relaps gösteren kandidemi varlığında EKO önerilmektedir.
- İngiliz endokardit kılavuzunda kandidemili hastalarda tedavinin ilk haftasında veya infektif endokarditin diğer bulguları varsa 24 saat içinde EKO yapılması önerilmektedir.

Fernández-Cruz A, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:1543–1549

Kandida Endokarditi Tedavisi

- Doğal kapak;
 - Cerrahi**
 - Ekinokandinler yüksek doz \pm flusitozin
 - Lipozomal amfoterisin B \pm flusitozin
 - Kapak replasmanı sonrası en az 6 hafta
 - Oral tedaviye geçiş flukonazol / vorikonazol / posakonazol
- Prostetik kapak; Doğal kapak gibi tedavi*
 - Uzun süreli süpresyon tedavisi

İntraabdominal Kandidoz (İAK)

- İAK, kandidemiden sonra invazif kandida infeksiyonları arasında ikinci sırada yer almakta
- Çoğunlukla ikincil ve üçüncül peritonitlerde; cerrahi veya perforasyon gibi gastrointestinal sistem bariyerinin bozulduğu durumlarda meydana gelmektedir
- Mortalite oranı %25-60 arasında değişmekte
- İntraabdominal infeksiyonlarda *Candida* spp. saptanması, mortalite risk faktörü

İntraabdominal Kandidoz (İAK)

- İAK gelişimi için risk faktörleri
 - Laparoskopi dahil olmak üzere tekrarlayan abdominal cerrahi,
 - Tekrarlayan ve/veya ilk 24 saat içinde tedavi edilmeyen GİS perforasyon, özellikle üst GİS olmak üzere
 - gastro-duodenal (%41)
 - ince barsak (%34)
 - safra yolu (%9)
 - kolorektal (%12)
 - apendiks %5'den daha azdır
 - GİS anastomoz kaçağı ve
 - Akut nekrotizan pankreatit

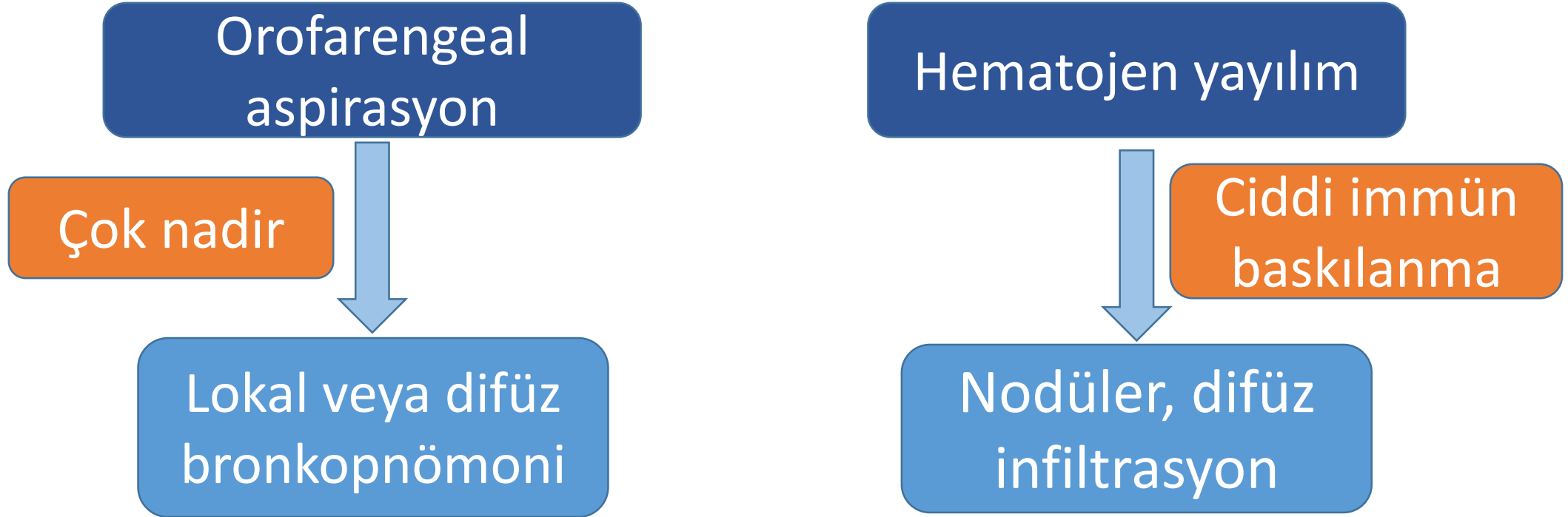
İntraabdominal Kandidoz (İAK)

- Cerrahi veya perkütan aspirasyon ile elde edilen pürülan veya nekrotik örneklerde, mikroskopik inceleme veya kültür ile *Candida* spp. varlığının saptanması
- Safra, safra yolu cihazları ve intraabdominal organ biyopsi örneklerinde *Candida* spp. üremesi
- İkincil ve üçüncül peritonit varlığında kan kültürlerinde *Candida* spp. üremesi
- Yerleştirilmesinin üzerinden 24 saatten daha az süre geçen drenaj kateteri örneklerinde *Candida* spp. üremesi

İntraabdominal Kandidoz (İAK)

- Kaynak kontrolü
- Drenaj/±debridman
- Kandidemi tedavisinde olduğu gibi antifungal tedavi
- Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik cevaba göre değişir.

Solunum Sekresyonlarında Kandida Üremesi



Yoğun bakım hastasında solunum sisteminde maya kolonizasyonu yüksek oranda olduğu için, radyografik bulgular ve solunum yolu sekresyonlarında *Candida* üremesine göre tanı konulamaz.

İdrar Kültüründe Kandida Üremesi

- Üriner kateter kolonizasyonu (asemptomatik kandidüri)
- Sistit
- Piyelonefrit
- Mantar topu
- Prostatit
- Epididomoorşit
- İnvazif kandidoz bulgusu

Asemptomatik Kandidüri-Üriner kateter

- Asemptomatik kandidürisi olan hastalarda üriner kateterin çıkartılması %41, üriner kateterin değişimi %20 oranında kandidürinin kaybolması ile sonuçlanır.
- Üriner kateteri çıkar.
- Çıkarmak mümkün değilse değiştir.
- Asemptomatik kandidüriyi tedavi etme ama kandidemi olasılığını gözden geçir.

Asemptomatik Kandidüri

- Kandidemi olasılığını gözden geçir
 - Nötropenik, düşük doğum ağırlıklı infant (<1500 g)
 - Ürolojik girişim
- Nötropenik, düşük doğum ağırlıklı infant (<1500 g) kandidemi gibi tedavi
- Ürolojik girişim oral flukonazol veya amfoterisin B deoksikolat
(Güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Semptomatik Kandida Sistiti

- Flukonazol duyarlıysa oral 200 mg/gün 14 gün
- Flukonazol dirençli *C. glabrata*; amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün veya flusitozin oral 25 mg/kg 7–10 days gün
- *C. krusei*, amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün
- Üriner kateteri çıkar.
- amfoterisin B deoksikolat mesane irrigasyonu 50 mg/L 5 gün

Kandida Pyelonefriti

- Flukonazol duyarlıysa oral 200-400 mg/gün 14 gün
- Flukonazol dirençli *C. glabrata*; amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün +/- flusitozin oral 25 mg/kg
- *C. krusei*, amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün
- Üriner tıkanıklık varsa düzeltilmeli
- Nefrostomi, stent çekilmeli veya değiştirilmeli

Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu

- Beyin cerrahisi sonrası özellikle kafa içi alet yerleştirildiğinde veya
- Kandidemi komplikasyonu sonucu (özellikle düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda) oluşabilir.
- Tedavi: Lipozomal AmB + flusitozin, idame flukonazol / vorikonazol
- İnfekte aletler çıkarılmalı, çıkarılamazsa intraventriküler AmB deoksikolat

Olgu

- Kateter çekildi
- Cerrahi tedavi yapılmadı
- Göz değerlendirmesi yapılmadı
- TTE; endokardit bulgusu yok
- Flukonazol 19. gün kesildi
- Meropenem ve teikoplanin 28. günde kesildi

Sonuç Olarak

- Risk faktörlerine sahip hastalarda İK akla gelmeli ve ampirik tedavi değerlendirilmeli
- Hedefe yönelik antifungal tedaviyi en kısa sürede başla
- Uygun antifungal ilacı ve doz seçimi
- Santral venöz kateterin çıkartılması (Kaynak kontrolü)
- Tedavinin 2. veya 3. ve 5 günlerinde kan kültürleri
- Göz muayenesi, EKO yapılması
- Azol tedavisine (oral veya parenteral) geçiş açısından değerlendir