

KANDİDEMİ: NASIL DEĞERLENDİRİLMELİ NE YAPILMALI

Ayşe WILLKE

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
İzmit/Kocaeli, (ayse_willke2002@yahoo.com)**

Son 20-25 yıldır, özellikle immun yetmezliklilerde ve diğer altta yatan hastalığı olanlarda mantar enfeksiyonları giderek artmaktadır. Kayıtlarını iyi tutan ülkelerde fırsatçı mantarlara bağlı enfeksiyonlarda yüzlerce misli artış olduğu görülmektedir. Tüm dünyada fırsatçı mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni *Candida* türleridir. Kandidalara bağlı insan enfeksiyonları; mukokütanöz kandidiyazdan invazif kandidiyaza kadar değişen klinik şekillerde seyredebilir. Bu konuşmanın/metnin konusunu, ağır ve mortal seyretme özelliği ile ilgi odağı olan kandidemili olgulara yaklaşım oluşturacaktır.

Kandidemi

Basit olarak kanda *Candida türlerinin* varlığını ifade eden bir terimdir. Organ tutulumlarıyla giden invazif kandidiyaza yol açması ve ölümcül seyretmesi nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.

Kan kültüründe kandida üremesi basite alınacak, "kontaminasyon" olarak değerlendirilecek bir durum değildir. Bazı hastalarda disemine kandidiyazın bir bulgusudur, bazı hastalarda ise kateter kolonizasyonunu gösterir ve her durumda mutlaka dikkate alınması gerekir.

Kandidemili hastalar her koşulda tedavi edilmelidir, antifungal tedavi uygulanmayan ya da geciken hastalarda mortalite oranı tedavi edilenlere göre daha yüksektir. Ancak kandideminin klinik belirti ve bulgularının oldukça nonspesifik olması, her zaman kan kültüründe üreme olmayışı bazı öngörülerle tedaviye başlanmasını gerektirir. Yani kandidemi, tanısında ve tedavisinde güçlükler olan bir klinik durumdur.

Kandideminin önemi ve epidemiyolojik özellikleri

Candida türleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kan dolaşımı enfeksiyonlarının dördüncü sıklıkta etkenidir ve nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarından %8-10 oranında sorumludur. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden üreyen etkenler içinde %7 oranıyla yer alırken, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kan kültürlerinden üçüncü sıklıkta izole edilen bir enfeksiyon etkenidir.

Kandidemiye bağlı kaba ölüm hızı %46-75 gibi oldukça yüksek bir hızdır, bu yükseklik büyük ölçüde altta yatan hastalıkların ciddiyeti ile ilişkilidir. Kandidemiye atfedilen ölüm hızı ise, prospektif çalışmalarda %5-7, retrospektif çalışmalarda %10-48 arasında değişmektedir.

Diğer yandan, kandidemi hastanede yatış süresinin 3.5-30 gün uzamasına yol açmakta, 6.214-92.226 dolar ek maliyete yol açmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerini içine alan nüfus temelli sürveyansla kandidemi için spesifik risk belirleme çalışmasında; >1 yaş ve <65 yaş grubunun, kanser

hastalarının, Diabetes mellitus'lu olanların, santral venöz kateter (SVK) taşıyan hastaların kandidemi yönünden daha fazla riskte olduğu belirlenmiştir.

Diğer yandan, kandidemili hastaların %40'ının YBÜ hastaları olduğu ve ilginç bir şekilde %20-30'unun da poliklinik hastaları olduğu gösterilmiştir. İspanya'da ise kandidemi saptanaların %11'i poliklinik hastasıdır. Evde bakım ve tedavi gören kalıcı santral venöz kateteri (SVK) olan hastaların artışı ile poliklinik hastalarında kandidemi sıklığı artmaktadır.

Kandidaların kan dolaşımına ulaşmaları başlıca; gastro-intestinal kanal (GİK) mukozasından, damar içi kateterler yoluyla, pyelonefrit gibi lokalize infeksiyon kaynağından olmaktadır. Hem YBÜ'nde yatan hastalarda hem de nütropenik hastalarda kandidanın kan dolaşımına en fazla geçiş yolunun GİK'dan penetrasyonla olduğu kabul edilmektedir. Bunun nedeni, kandidaların bağırsak florasının normal üyesi olması, geniş etkili antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle aşırı çoğalabilmesi, çeşitli tedavilerle GİK mukozasının zedelenmesiyle kan dolaşımına geçişlerinin kolay olmasıdır. Özellikle SVK'li hastalarda, kandidanın damar içi kateter yüzeyinde kolonizasyonu ve bu yolla kan dolaşımına ulaşması önemli bir geçiş yoludur.

Yatan hastalarının değişik mukoza bölgelerine kandida kolonizasyonunun, kandidemi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Her kolonizasyon, kandidemiye yol açmakla birlikte kolonize olmayan hastalarda kandidemi görülmemektedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; kandidemi yönünden en riskli hastaları iki grup oluşturmaktadır:

1) İmmun sistemi baskılanmış hastalar: Hematolojik malignitesi olan, organ ve kök hücre nakli yapılan ve altta yatan hastalıklar nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kandidemi daha sık görülmektedir. Bu hastalarda gelişen nütropeni, uygulanan kemoterapilerin GİK mukozasını tahrip etmesi, geniş etkili antibiyotiklerin kullanılması ve SVK kullanımı kandidemi için hazırlayıcı faktörlerdir.

2) Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar: İkinci en sık kandidemi görülen hasta grubunu oluşturur. Bu ünitelerde özellikle yanık ve travma hastaları ile yenidoğanlar kandidemi yönünden en fazla riski taşımaktadırlar. Yoğun bakım ünitelerinde kandidemi riskini artıran diğer faktörler; SVK, total parenteral nütrisyon (TPN), geniş etkili antibiyotik tedavileri, altta yatan hastalığın ağırlığı (APACHE II skorunun yüksek olması), hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, abdominal cerrahi, gastro-intestinal perforasyon veya kaçaqlardır.

Kandidemi etkeni *Candida* türleri ve klinik yaklaşımdaki önemi

İnsanda hastalık yapan *Candida* türlerinin sayısı 17'den fazla olmakla birlikte kandidemilerin en az % 90'nından sorumlu beş tür vardır: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*. Bu türler arasında kandidemi etiyojisinde en sık yer alan *C. albicans* olmakla birlikte giderek diğer türlerin oranı da artmaktadır ve ülkeler arasında tür dağılımı yönünden farklılık görülmektedir. Örneğin, ABD'de kan kültüründen soyutlanan kandidaların %37'sini *C. albicans* oluştururken, Norveç'te %70'ini bu tür oluşturmaktadır.

Candida glabrata ABD'de ikinci en sık kandidemi etkenidir. Ancak Avrupa ülkelerinde *C. tropicalis* veya *C. parapsilosis* ikinci sırayı almaktadır. *Candida glabrata* flukonazolün profilakside kullanıldığı hastalarda ve yaşlılarda giderek artan sıklıkta görülmektedir ve bu türe bağlı infeksiyonlar daha ağır ve ölümcül seyretmektedir.

Avrupa ülkelerinde ve Türkiye'de *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*, *C. albicans*'tan sonra en sık kandidemi yapan türlerdir.

Candida parapsilosis daha çok deri ve mukozadan kaynaklanan kandidemiye yol açmaktadır. Bu tür, kateter ve implantlarda biyofilm oluşturma ve hastane ortamında kalıcılığı yanında bebek ve yenidoğan infeksiyonlarıyla bilinmektedir. Bir ünite de kan kültürlerinden *C. parapsilosis* üremesi infeksiyon kontrolünün eksikliği yönünden bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu durum; kateter bakımında bozukluk, infeksiyon kontrol önlemlerinde yetersizlik ve immun yetmezliği olmayan hastalarda dışarıdan bulaşın varlığını belirtmektedir. *Candida parapsilosis* infeksiyonlarının bir diğer özelliği de mortalitesinin düşük olmasıdır. Bu mayaya bağlı infeksiyonlar; el hijyeni, kateter konulması ve bakımında dikkatli olunması ile kontrol altına alınabilir.

Candida tropicalis kandidemileri ise daha çok nütropeni ve mukoziti olan, özellikle flukonazol profilaksisi almamış olan hastalarda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda nütropeni olan hastaların *C. tropicalis* ile kolonize olmaları durumunda %60-80 olasılıkla invazif kandidiyaza yakalandıkları gösterilmiştir.

Candida krusei'ye bağlı kandidemiler daha çok hematolojik malignitesi olanlarda ve/veya kemik iliği ve kan alıcılarında özellikle flukonazol profilaksisi uygulanan hastalarda görülür. Yapılan bir çalışmada, piperasilin/tazobaktam ve vankomisin tedavisi alan hastalarda *C. glabrata* ve *C. krusei* kandidemileri daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Kandidemilerin klinik özellikleri

Kandideminin klinik belirtileri hafif bir ateşten ciddi, bakteriyel infeksiyonlardan ayırt edilemeyen ağır sepsise kadar giden şekilde olabilir. Hematojen yayılımla akut disemine veya birkaç organı tutan (örneğin; göz, böbrek, kalp kapakları, beyin vb.) invazif kandidiyaza yol açabilir.

Kandidemili bir hastanın fizik muayenesinde; koriyoretinit, endoftalmite ait göz bulguları, deri lezyonları ve daha az sıklıkla kas içi apselerine ait bulgular saptanabilir. Deri lezyonları; eritemli zeminde ani gelişen ağrısız püstüller döküntüler şeklindedir. Püstüller lezyonlar hafif olabileceği gibi, birkaç santimetre çapında ortası nekrotik nodüller şeklinde de olabilir. Kandidemili nütropenik hastalarda ise döküntüler makuler özelliktedir. Deri döküntüsü olan kandidemili hastalarda kan kültürleri negatif olsa bile lezyonlardan alınan örneklerde kandidayı göstermek olanaklıdır. Kandidemi değişik organ tutulumlarıyla kendini gösteren çoklu organ yetmezliği ile de seyredebilir.

Kandidemili hastada tanısal yaklaşım

Kandidemi tanısında "altın standart" kan kültüründe kandidanın üremesidir. Ancak kan kültüründe üreme oranı düşüktür. Liziz santrifüjleme yöntemi gibi kandida üremesini artıran yöntemlerin kullanılması ile kan kültürünün duyarlılığı artırılabilir.

Otomatik sistemlerde kullanılan kültür besiyerlerinin kandida üremesini artıracak şekilde geliştirilmesi bu sistemlerde üreme olasılığını artırabilir (Örneğin, BACTEC®, BactiAlert®). Özel yöntemler ya da besiyerleri kullanılmadıkça kan kültürlerinin kandidemi tanısındaki duyarlılığı düşüktür.

Ayrıca tutulan organlardan, deri lezyonlarından alınan biyopsi preparatlarının Gram boyası ve kültüründe kandidayı göstermek, üretmek olanaklıdır.

Antijen, antikor, DNA arayan (PCR) gibi tanı yöntemleri henüz standardize edilmemiştir.

Kandidemide tedavi yaklaşımları

Kandidemi tedavisinde, izole edilen kandida türünün antifungal ilacın seçimi yönünden yol gösterici önemi olduğu bilinmektedir. Diğer yandan, kandidalarda antifungallere zaman içinde direnç gelişimi olabileceğinden antifungal duyarlılık testlerine de gereksinim giderek artmaktadır. Bu konular yazının/konuşmanın daha sonraki kısmında ele alınacaktır.

Kandidemi ve invazif kandidiyazda esas sorun, kan kültürü sonuçları çıkmadan önceki dönemde veya kültürler negatif kaldığı durumlarda kandidemi şüpheli hastalara uygulanacak pre-emptif ya da empirik antifungal tedaviye karar vermek ve uygun ilacın seçimini yapmaktır. Yapılan çalışmalarda invazif kandidiyaza bağlı mortalitenin tedavinin uygunsuzluğu ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Tedavinin geç başlanması, etkenin başlanan ilaca dirençli olması, dozun ve tedavi süresinin uygun olmayışı, hastanın tedavisiz kalması kandidemilerden ölüm sıklığını artırmaktadır. Değişik çalışmalarda kandidemili hastalarda ilk kültür pozitifliğinden 12 saat, 24 saat, 48 saat sonra antifungal tedavilerin başlanması ile mortalite arasında bağımsız bir faktör olarak paralellik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle infeksiyonun erken döneminde doğru ilaç, doğru dozaj ve doğru sürede antifungal tedavi verilmelidir. Diğer yandan klinik belirti ve bulguların spesifik olmayışı, tanı testlerinin duyarlılığının düşük olması erken tedaviyi güçleştirmektedir.

Durum böyle olunca kandidemi risk faktörlerinin belirlenerek, risk gruplandırması yapılması ve bazı yüksek riskli hastalarda pre-emptif tedavi uygulamaları denenmektedir. Antimikrobiyal tedavi, kortikosteroid kullanımı, yaşlı ve bebek olma, kemoterapi, önceden kandida kolonizasyonu, gastrik asit supresyonu, damar içi kateter varlığı, TPN, nötropeni ($<500/\text{mm}^3$), gastro-intestinal ameliyat, mekanik ventilasyon, hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, YBÜ'nde yatıyor olma, malnütrisyon gibi risk faktörleri kandidemi riskini 2-18 kez artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, cerrahi alan infeksiyonu olan ve burada kandida kolonizasyonu bulunan, sekiz ayrı antibiyotik alan hastalarda kandidemi riskinin 832 kez arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada, YBÜ'nde yatan hastalarda invazif kandidiyaz için risk faktörleri puanlanmıştır. Şöyle ki; multifokal kandida kolonizasyonu: 1 puan, YBÜ'nde cerrahi müdahale: 1 puan, ciddi sepsis: 2 puan ve TPN: 1 puan olarak puanlandırılmış, ≥ 2.5 puan olanlarda %81 özgüllük ve %74 duyarlılıkla o anda veya daha sonra invazif kandidiyazis varlığı/gelişeceği öngörülmüştür. Diğer bir ifadeyle, ≥ 2.5 risk puanı olan hastalarda invazif kandidiyaz gelişme riski diğerlerine göre sekiz misli fazla bulunmuştur. Dolayısıyla, çalışmanın yazarları risk puanı ≥ 2.5 olan hastalarda daha kandidemi şüphesi varken flukonazol tedavisi uygulanmasını önermektedirler.

Kandidemi tedavisinde antifungal duyarlılık testlerinin yeri giderek artan bir öneme sahiptir. CLSI'nın antifungal testler alt komitesi sistemik kullanılan flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve flusitozin olmak üzere 4 antifungal için duyarlılık-dirençlilik sınırını belirlemiş ve mikrodilüsyon ve disk difüzyon testlerini *Candida* türleri için standardize etmiştir.

Amfoterisin B'ye karşı duyarlılık belirlenmesinde ise Etest önerilmektedir. Her ne kadar dirençlilik sınırı tam belirli değilse de üretilen kandida için amfoterisin B MIC düzeyi $>1\mu\text{g}/\text{ml}$ ise muhtemel dirençli kabul edilir ve ilaç dozu artırılır.

Antifungal ilaçlar

Kandidemi tedavisinde kullanılan başlıca antifungaller; poliyenler, azoller ve ekinokandinlerdir.

Poliyenler: Amfoterisin B deoksikolat fungisidal etkisi ile yıllardır kullanılmaktadır. *Candida lusitanae* hariç tüm *Candida* türlerine etkilidir. Nefrotoksik etkisi fazladır, lipit bazlı amfote-

risin B ve lipozomal amfoterisin B'nin ise yan etkileri klasik amfoterisin B'den oldukça daha azdır, ancak aynı oranda da pahalı ilaçlardır.

Azoller: Flukonazol 1990 yılında klinik uygulamaya girdiğinden beri kandidiyazda oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Oral ve intravenöz preparatlarının olması ve yan etkilerinin az olması, fiyatının fazla olmaması ile avantajlı bir ilaçtır. Ancak flukonazolün *C. krusei* kökenlerine ve *C. glabrata*'nın bir kısmına etkinliği yoktur. Vorikonazol bu kökenlere daha etkilidir. Daha sonra bu gruptan itrakonazol ve vorikonazol uygulamaya girmiştir, vorikonazol bu kökenlere daha etkilidir.

Ekinokandinler: *Candida* türlerine etkinliği oldukça iyidir ve toksik yan etkileri azdır. *Candida parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'ye etkinliği iyi değildir. Bu grupta kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin klinik uygulamaya girmiştir, ülkemizde kaspofungin bulunmaktadır. Flukonazolün etkili olmadığı *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya da etkilidir.

Bu ilaçlar içinde kandidemilerin profilaktik, pre-emptif ve empirik tedavisinde nötropenik hastalar hariç en çok kullanılan ilaçlar flukonazol ve kaspofungindir, nadiren amfoterisin B kullanılır.

Kandidemi tedavisinde dikkat edilecek noktalar şöyle sıralanabilir

1) Öncelikle damar içi kataterler çıkarılmalıdır.

2) Antifungal tedavinin seçiminde hastanın hemodinamik durumu ve eğer üretiliyse *Candida* türüne göre davranılmaktadır. Eğer etken üretilmedi ise *Candida* türlerinin yerel prevalansı ve yerel antifungal duyarlılık durumu, hastanın kolonizasyon durumu ve önceden profilaksi alıp almadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Flukonazol profilaksisi alanlarda bu ilaca direnç beklendiğinden başka antifungaller tercih edilmelidir.

3) Genellikle nötropenik olmayan hastalarda 800 mg/gün yükleme dozunu takiben 400 mg/gün dozunda flukonazol önerilmektedir.

4) Hastanede *C. krusei* ve *C. glabrata* oranı *Candida* türleri içinde %20'yi geçiyorsa flukonazol yerine kaspofungin tercih edilmelidir.

5) Nötropenik hastalarda hastanın durumu stabil ise ve flukonazol profilaksisi almamışsa 400 mg/gün flukonazol önerilmektedir. Ancak hastanın durumu stabil değilse, viseral infeksiyon şüphesi varsa, flukonazol profilaksisi almışsa ekinokandin veya lipit bazlı amfoterisin B 3 mg/kg/gün önerilir.

Febril nötropenik hastalarda empirik antifungal tedavi bu konunun dışındadır, bu konudaki rehberlerden yararlanılabilir.

6) Yukarıda anlatılan pre-emptif tedavi yaklaşımlarının ışığında; YBÜ'nde antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen, birden fazla bölgede kandida kolonizasyonu olan, invazif hastalık açısından diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda empirik antifungal tedavi başlanmalıdır.

7) Tedavi başladıktan sonra günlük kan kültürleri alınması, kan kültürü negatifleştikten sonra 14 gün daha tedaviye devam edilmesi önerilir.

Ancak kandidemik hastada göz, kemik, kalp gibi organlarda metastatik infeksiyonlar varsa tedavi süresi uzatılmalıdır.

Kandidemilerin önlenmesi ve kontrolü

Kandidemiler ve invazif kandidiyazda tanı ve tedavi güçlüklerinin çok fazla olması nedeniyle bu hastalıkların önlenmesi ve kontrolü daha da önem kazanmaktadır. Bu yönden etkin, kolay ve ucuz olan üç yöntem vardır: 1) El hijyeni, 2) Kateter bakımı, 3) Antibiyotiklerin sağduyulu ve dikkatli kullanılması.

Yapılan meta-analiz çalışmalarında YBÜ'lerinde antifungal profilaksi uygulanmalarının mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. Ancak pre-emptif tedavi de diyebileceğimiz seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir.

Sonuç

Son yılların ilgi alanlarından biri olan kandida infeksiyonları ve kandidemiler üzerine oldukça yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen tanı, risk belirlenmesi ve tedavi stratejileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve daha kesin öneriler getirebilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114: 601-610.
2. Comert F, Kulak C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and *in vitro* susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-57.
3. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 447-463.
4. Kam LW, Lin JD. Management of systemic candidal infections in intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:33-41.
5. Kauffman CA. Candidemia in adults. 2007 www.uptodate.com
6. Kucukates E, Erturan Z, Susever S, Yegenoglu Y. *In vitro* susceptibility of yeasts isolated from patients in intensive care units to fluconazole and amphotericin B during a 3-year period. *APMIS* 2005; 113: 278-283.
7. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential Risk factors for infections with candida spp in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 550-557.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-162.
9. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ. IDSA guidelines: guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
10. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir M, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-138.
11. Zaragoza R, Peman J. Invasive fungal infections in critically ill patients: Different therapeutic options and a uniform strategy. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 59-63.