

Yoğun Bakım Üniteleri'nde Candida enfeksiyonları ve tedavi seçenekleri

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

aaakbulut@firat.edu.tr

Kandida Enfeksiyonları

❖ Mukozal Kandida Enfeksiyonları

- Orofarenks
- Ösefagus
- Vulva-vajinal kandidiazis

❖ İnvazif Kandida Enfeksiyonları

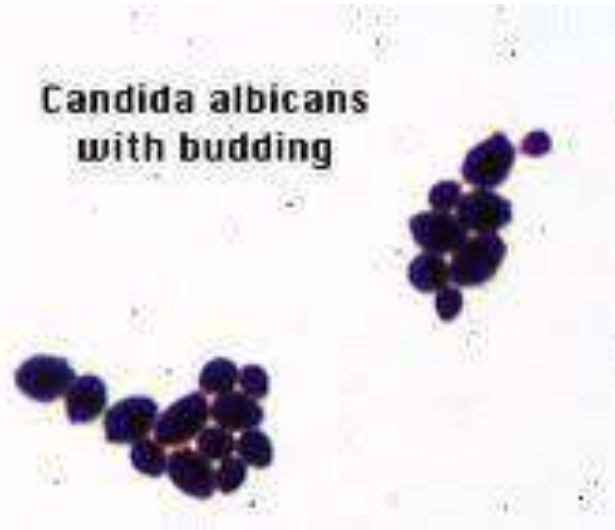
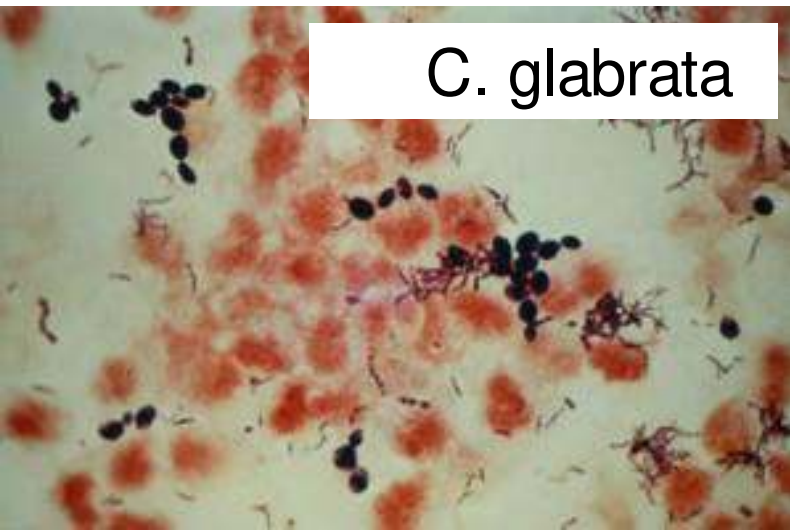
- Kandidemi
- Dissemine Kandidiyazis
 - ✓ Dalak
 - ✓ Karaciğer
 - ✓ Göz
 - ✓ Endokard

❖ Yaklaşık 15 ayrı kandida türünden, insanlarda invazif hastalık yapıcı olanların %90'dan fazlası 5 türdür:

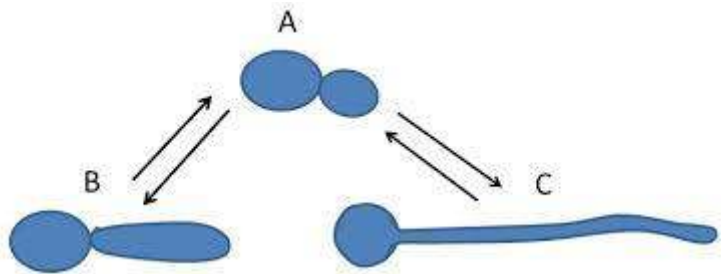
- *C. albicans*
- *C. parapsilosis*
- *C. tropicalis*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*

❖ *C. glabrata* 2-4 mikrometre çapında yalancı hifleri yoktur

❖ Diğer Candida türleri 4-10 mikrometre çapında yalancı hifleri var

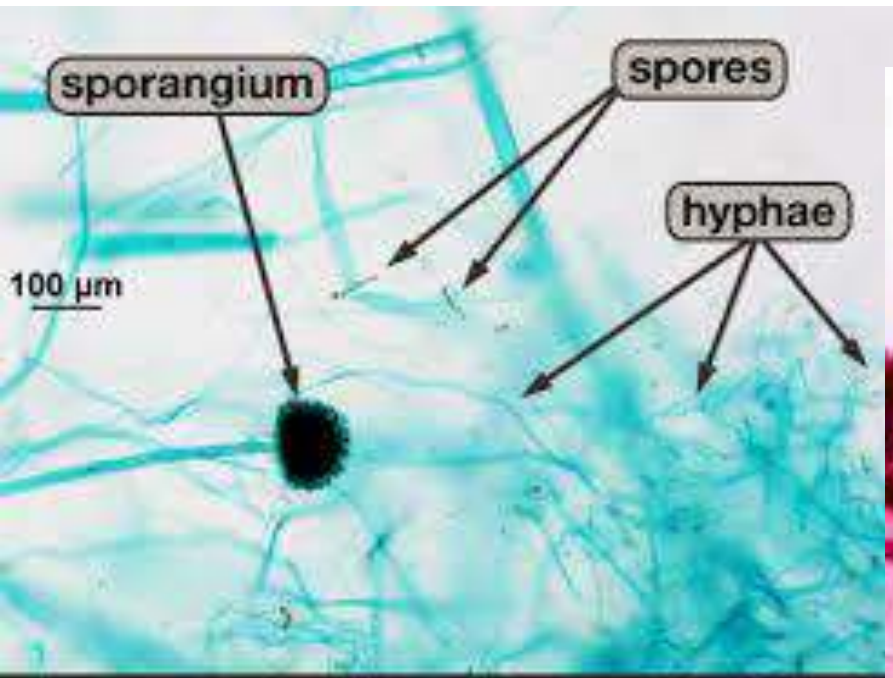


❖ Birbirine bağlı tomurcuklanarak uzamış ve gerçek bir hif gibi görünen formlar **yalancı hifleri** oluşturur



Tomurcuklanma

Yalancı hifler



Aspergillus



Epidemiyoloji

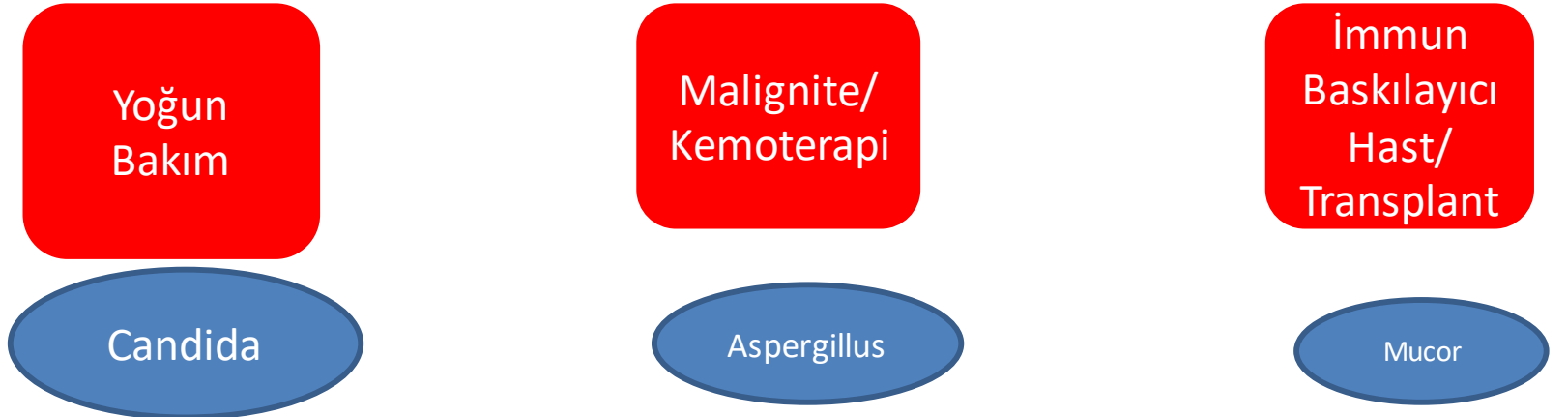
- ❖ İnsanlarda en sık hastalık yapan mikroorganizmalar içinde 4. sırada kandida türleri ve türler içinde de en sık *C. albicans*'dır.
- ❖ Ancak;
 - Profilakside posakonazol, itrakonazol ve flukonazol kullanımı ile
 - ✓ Kolonize hasta sayıları artışı yanında
 - Flukonazol kullanımı ile **2 kat *C. krusei*** artışı
 - Posakonazol ve itra kullanımı ile **2-4 kat *C. glabrata*** artışı
 - ***C. glabrata*'da MİK artışları**
 - Tarımda azol kullanımı ile değişmeye başlamıştır.
- ❖ ***C. glabrata* için yüksek riskli hasta**
 - İleri yaş
 - Malignite varlığı
 - Diabet mellitus varlığı

Patogenez

❖ Candida için Bariyeriyerler

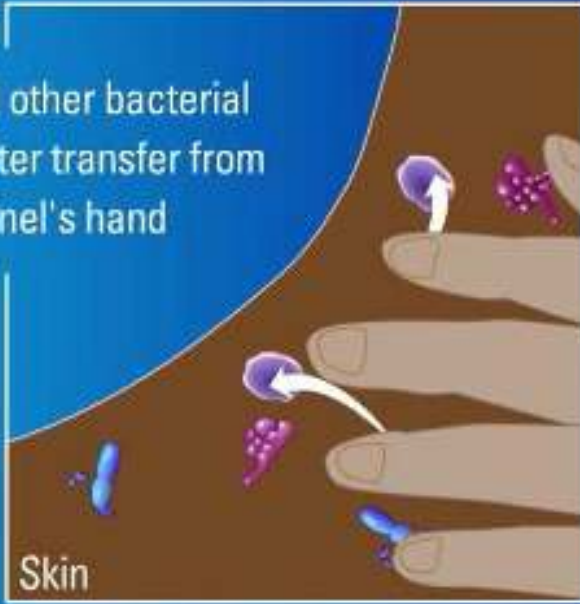
- Deri ve mukoza
- İmmun Sistem

**Anatomik bariyer bozulması ve/veya
İmmun sistemin baskılanması** →



Patogenez

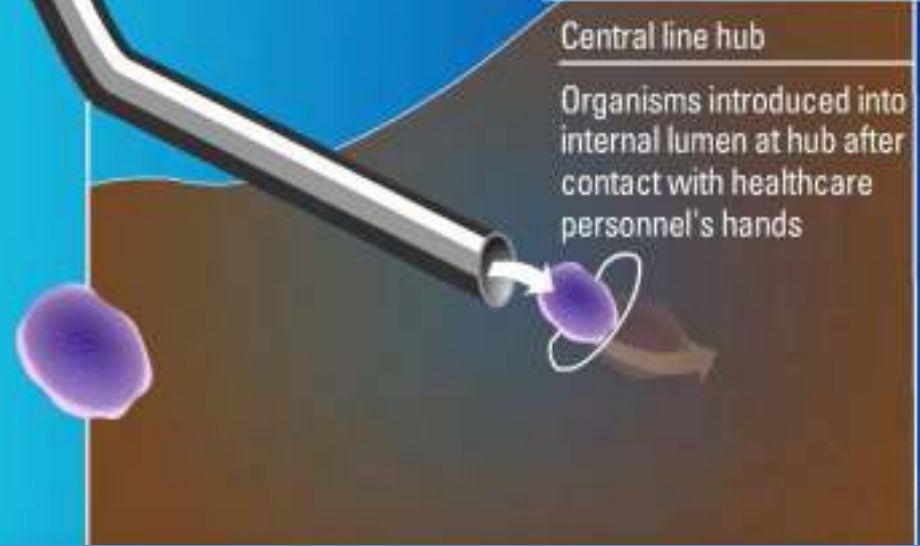
Candida yeast and other bacterial flora on the skin after transfer from healthcare personnel's hand



1-) Santral Venöz Kateter Kullanımı

Central line hub

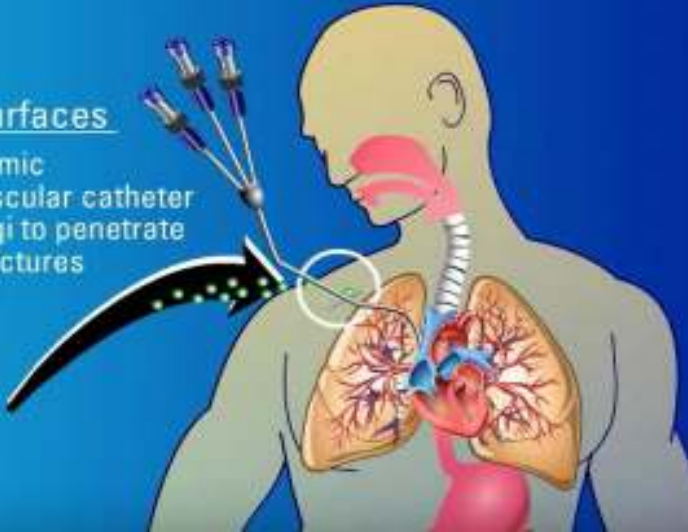
Organisms introduced into internal lumen at hub after contact with healthcare personnel's hands



Location of Fungal Encounters

Cutaneous surfaces

Breaks in anatomic barriers (eg, vascular catheter sites) allow fungi to penetrate into deeper structures



1. Sağlık çalışanları elleri ile kandidaların CVC bölgesine bulaşımı
2. Kateter hub' u kontaminasyonu ve kateter lümenine bulaşı
3. Kana kandidaların geçişi

Patogenez

2-) Cerrahi İşlemler

Risk Factors

Surgical Procedures

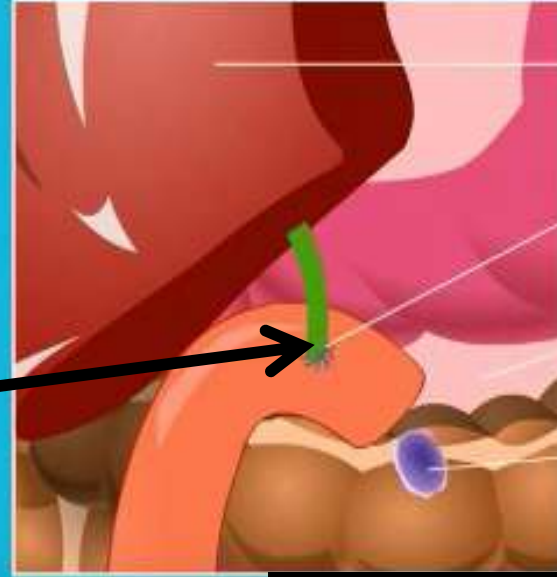
GI tract

Transplanted liver

Karaciğer transplantı veya müdahalesi sonrası safra-duedonum arası anastomotik sızıntı

Risk Factors

Surgical Procedures



Liver
Anastomotic leak between bile duct and duodenum
Peritoneal cavity
Candida organisms

Risk Factors

4-) Yanık

Yanık bölgesinde kandidaların hızla çoğalması

Candida organisms growing quickly



3-) Geniş Spektrumlu antibiyotik kullanımı

GIS'deki kandidaların kolonize olarak dolaşıma geçişi

Candida organisms duplicating



Patogenez

5-) Kemoterapi

Risk Factors

Cross section of small bowel

Kemoterapi sonrası
Nötropeni ve
GIS hasarı (daha çok
ince barsakta)

Chemotherapy

Mucosal
surface of
GI tract

Mucosa being destroyed

Location of Fungal Encounters

Gastrointestinal tract

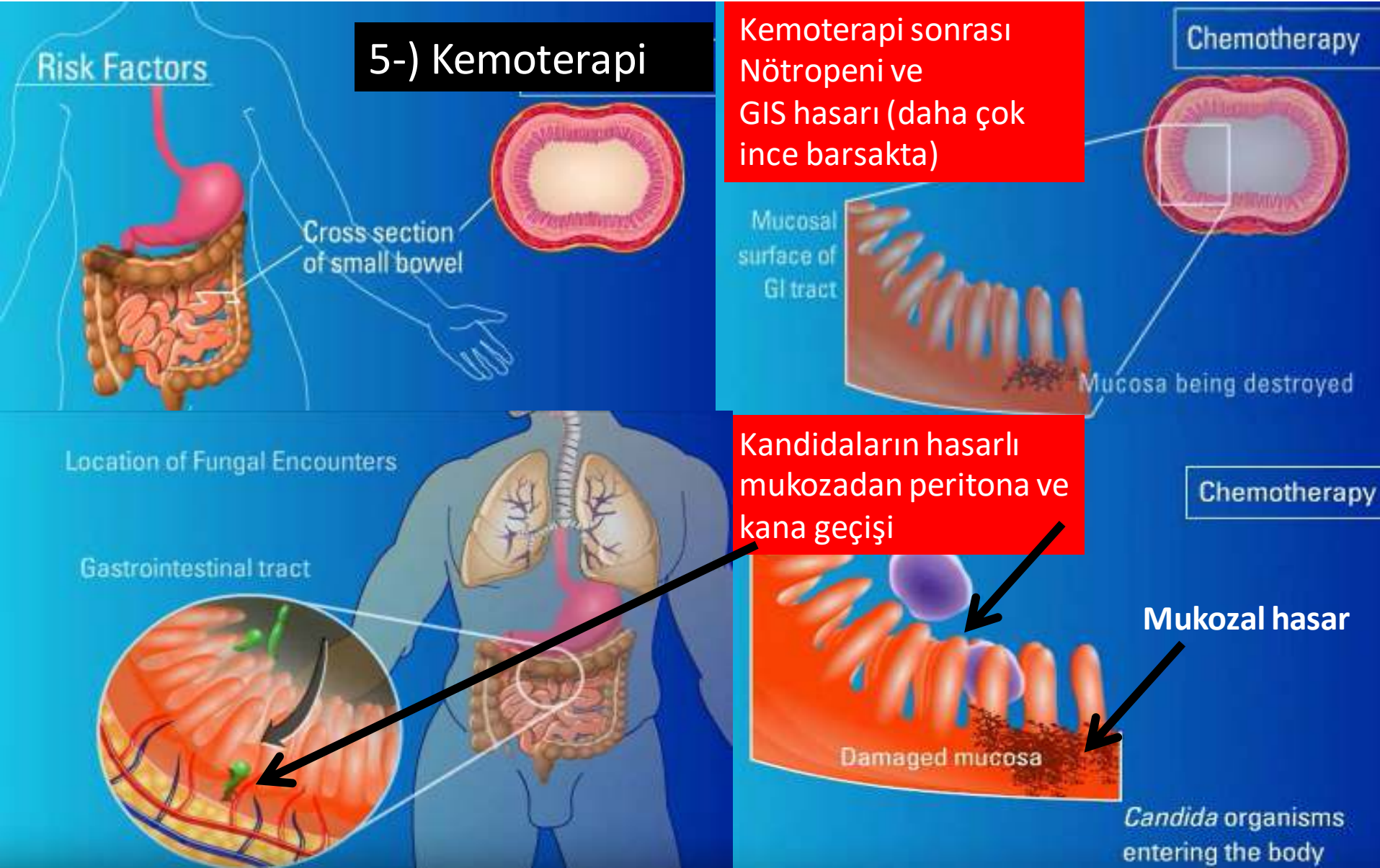
Kandidaların hasarlı
mukozadan peritona ve
kana geçişi

Chemotherapy

Mukoza hasarı

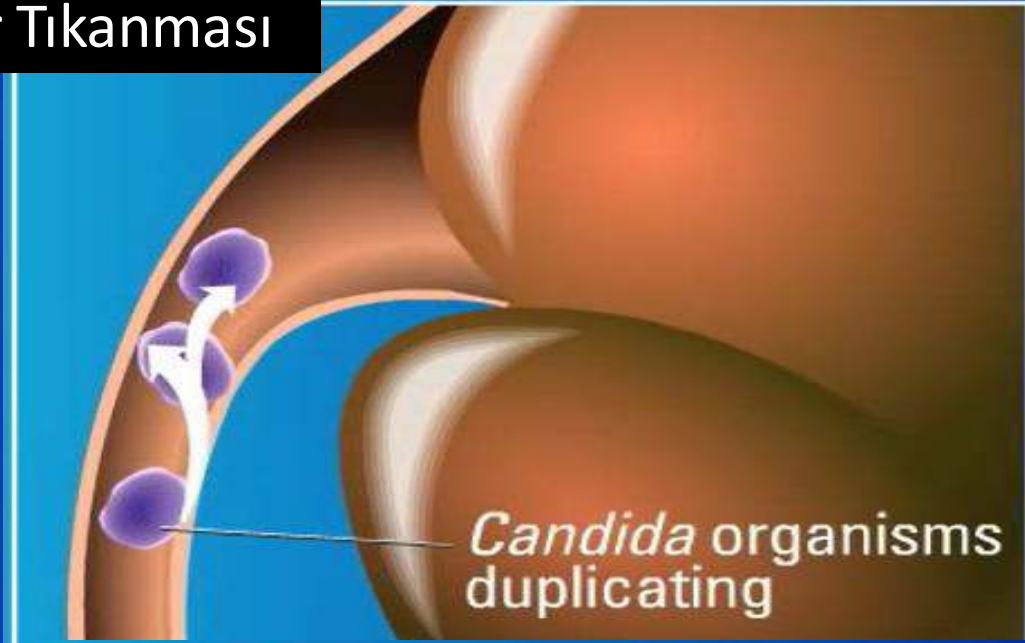
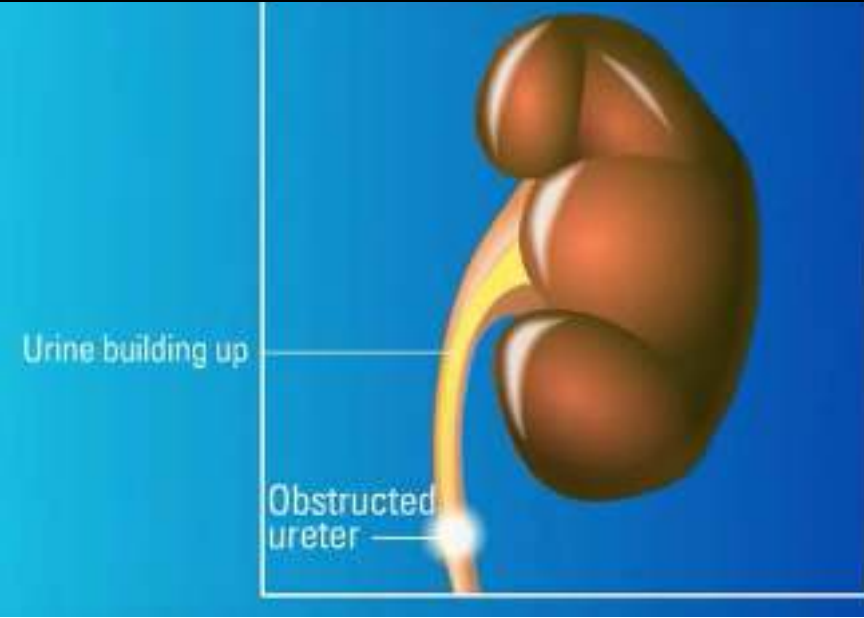
Damaged mucosa

Candida organisms
entering the body



Patogenez

6-) Üriner Kolonizasyon ve Üreter Tıkanması



Candida organisms spreading infection up the ureter and to the rest of the body



1. Üreterde bulunan tıkanma
2. Çoğalan kandidalar yukarı pelvis, böbrek
3. Vücuda yayılışı

İmmün Tanıma ve Yanıt

Recognition of Fungi

Fungi are recognized by both dendritic cells and macrophages. They can also become opsonized prior to binding.



Recognition of Fungi

Opsonized and non-opsonized fungi bind to pattern recognition receptors (PRR)

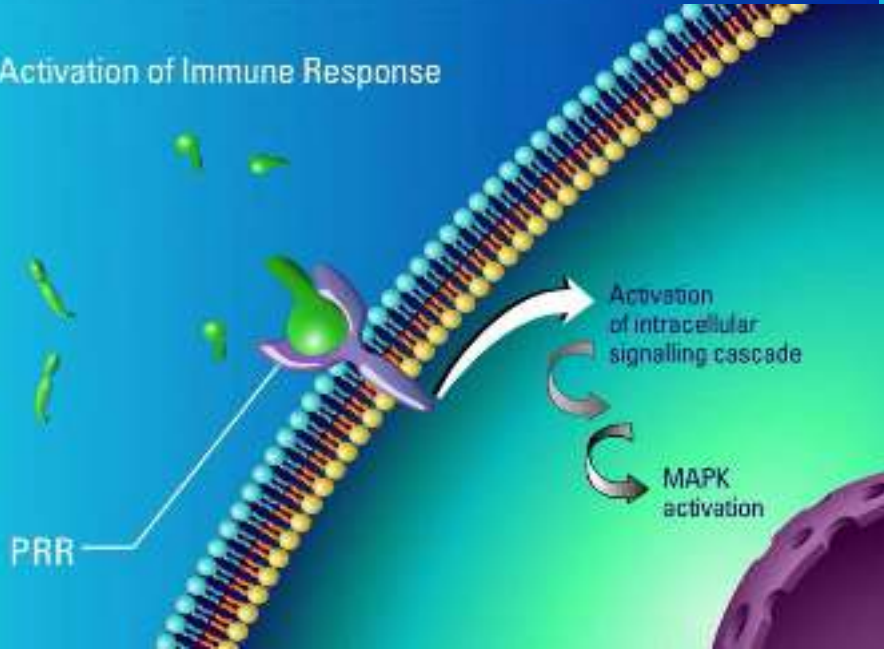
CD14
TLR4
TLR2
Mannose receptors
β-glucan receptor
DC-SIGN
Fc receptors
Complement receptors



PRR: CD14, TLR4, TLR2, Beta glucan reseptör vs.

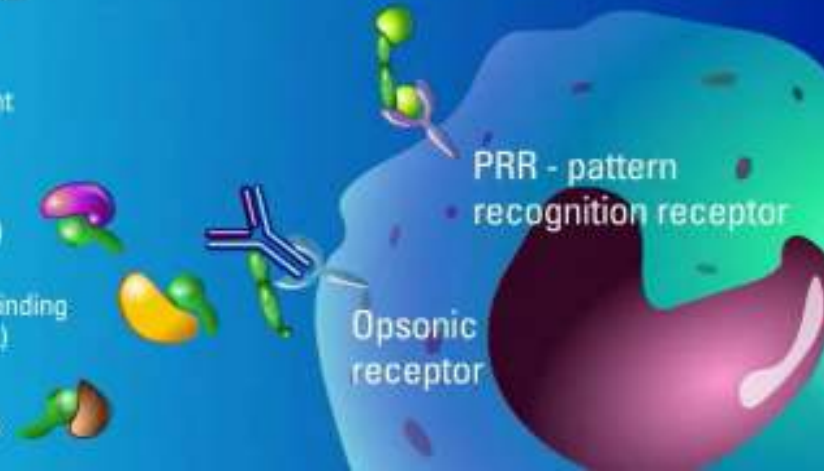
1. Kandidaların opsoninlerle birleşerek OR ile
2. Opsoninsiz PRR'lerle tanınması
3. Tanınma hücre içi sinyal kaskadını başlatır
4. MAPK (Mitojen aktivated Protein Kinaz) aktivasyonu

Activation of Immune Response

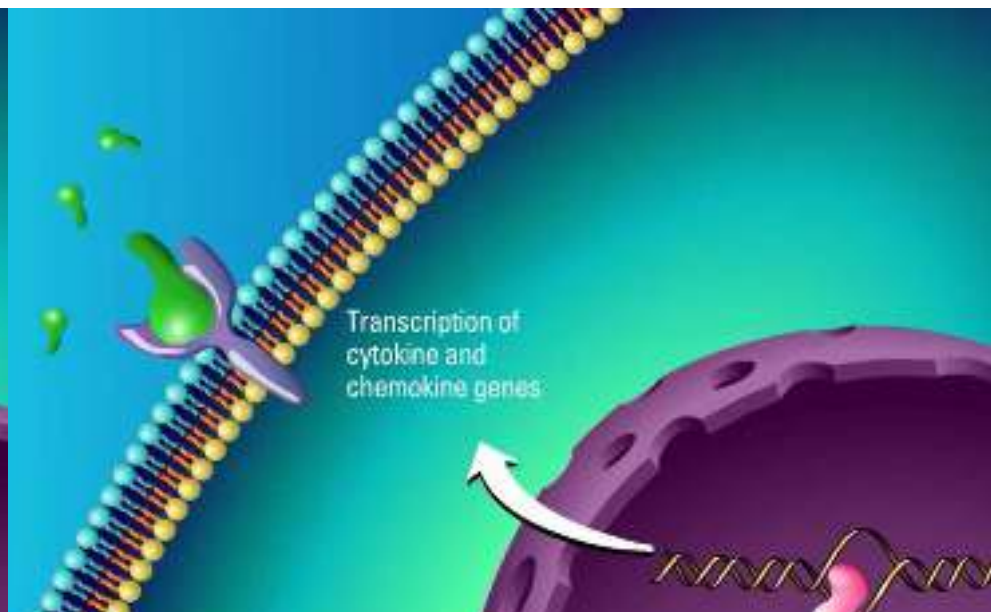
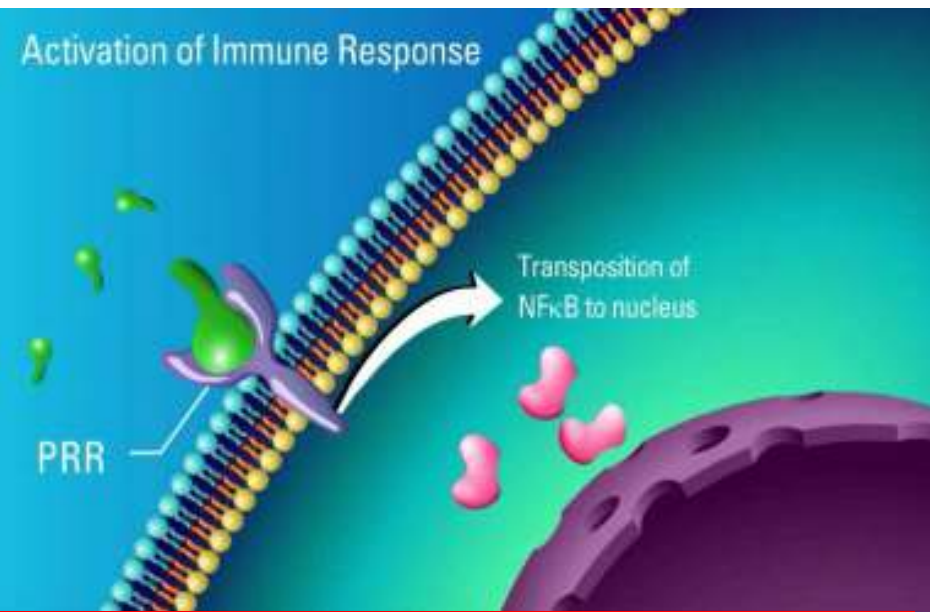


Fungus binds soluble factors with opsonization

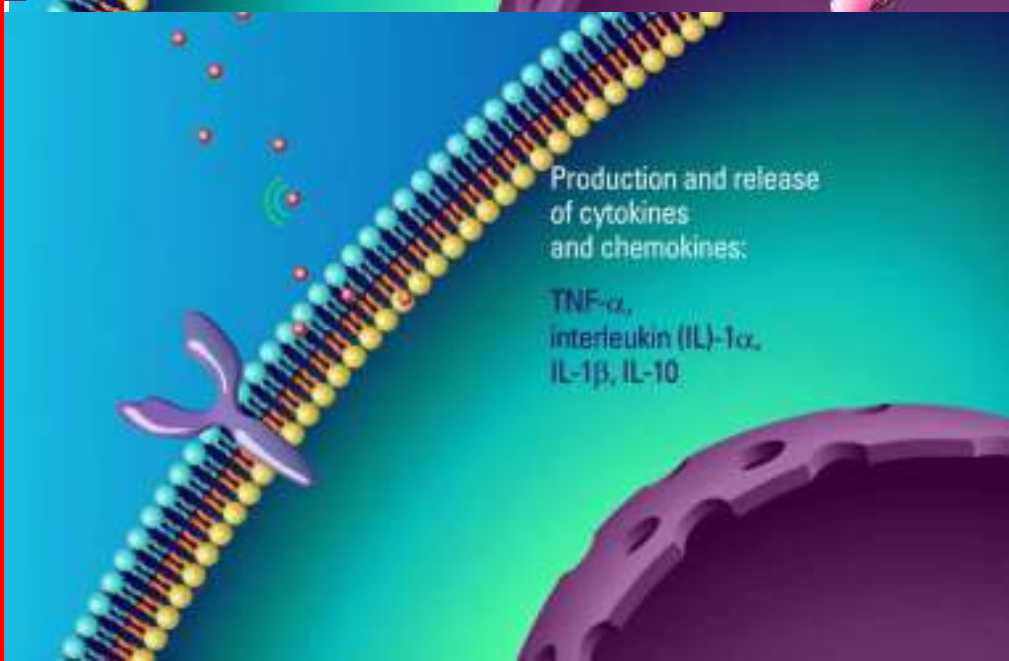
Immunoglobulin deposition
Complement deposition
Surfactant protein (SP)
Mannose binding lectin (MBL)
Pentraxin-3



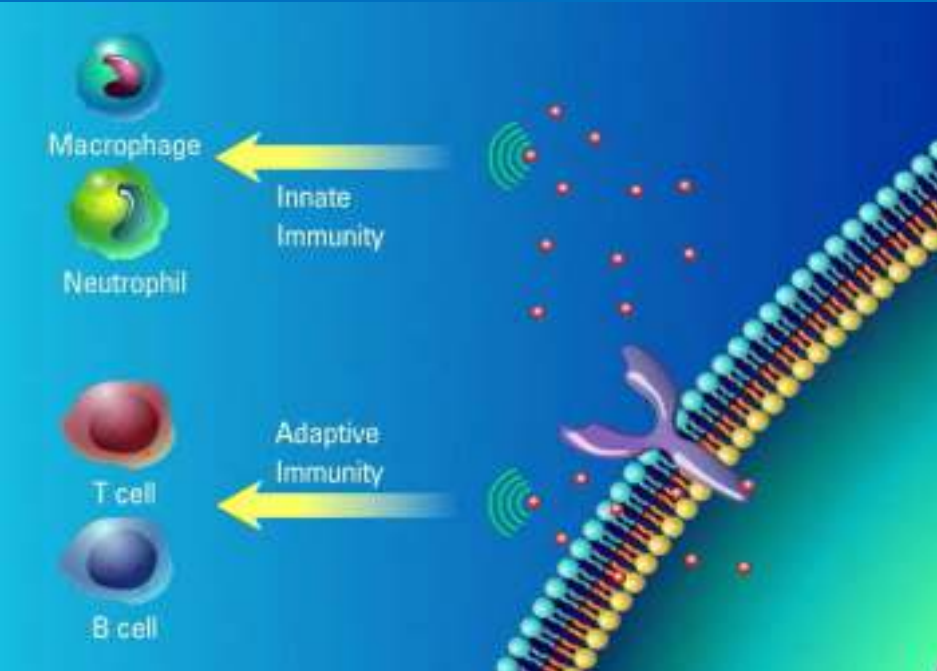
İmmun Tanıma ve Yanıt



1. Kandidaların opsoninlerle birleşerek Opsonin Reseptörleri ile
2. Opsoninsız PRR'lerle tanınması
3. Tanınma hücre içi sinyal kaskadını başlatır
4. MAPK oluşumu
5. NFκB' yı hücre çekirdeğine sokar
6. Sitokin ve kemokin sentez genlerinin transkripsiyonunu başlatır
7. Sitokin ve kemokinler salınır (TNF-alfa, IL1 alfa-beta, IL10 vs)

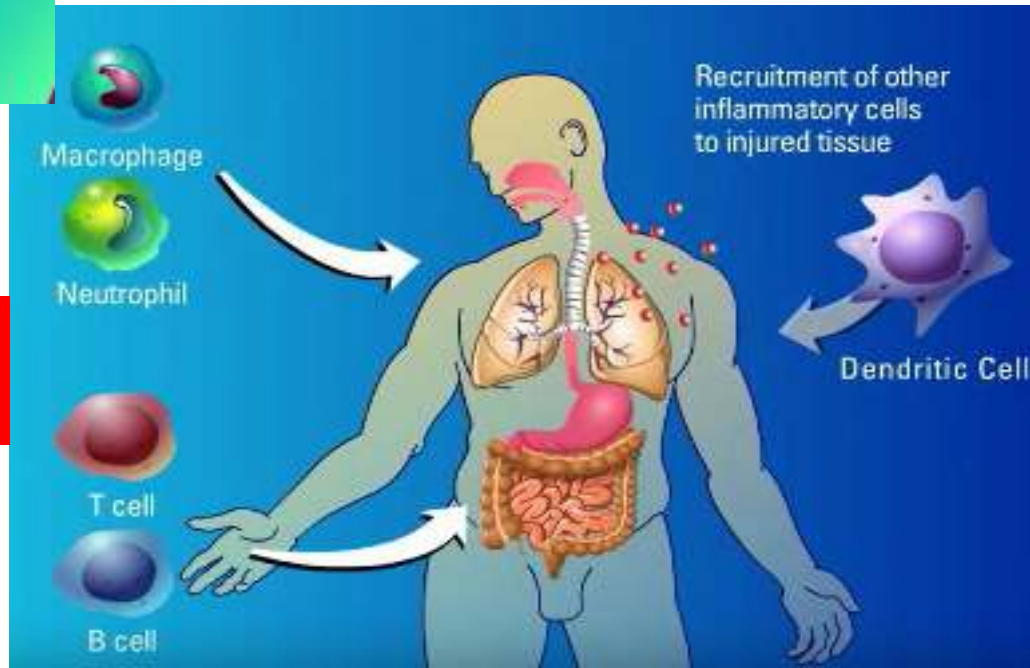


Doku Hasarı



1. Doğal İmmunitede Makrofaj ve lökosit
2. Adaptif İmmunitede lenfositler uyarılır

Salınan sitokinlerle dokularda hasarlar oluşur



İnvazif Kandida Enfeksiyonu Tanı

❖ Etken izolasyonu

- Kan, perikard, plevra, periton sıvısı, BOS gibi steril bölge örneklerinde **kandida izolasyonu**

❖ Serolojik;

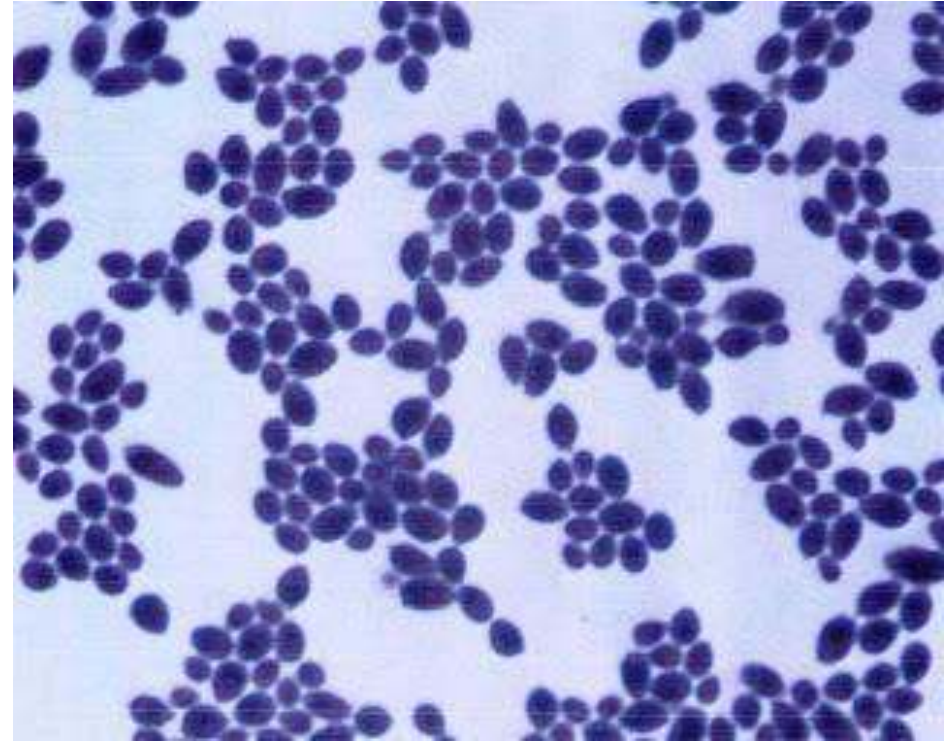
- Beta D glukan testi
- Mannan/Anti-mannan

❖ Skoring sistemleri

- Klinik tahmin kuralları
- Kolonizasyon indeksi
- Kandida skoringi

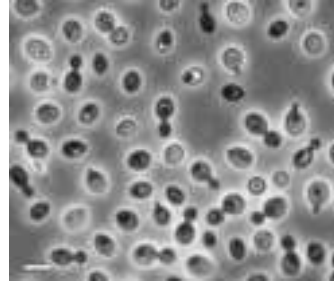
❖ Moleküler Testler

- Real Time PCR
 - ✓ Valide edilmemiş
 - ✓ Yoğun bakımda erken tanıya yardımcı olabileceği umulmakta ancak henüz çalışmalarla ortaya konulmamış



Konvansiyonel Yöntemler

❖ Maya Kolonisi



❖ Germ Tüp:

➤ (+) *C. albicans*, (-) *C. nonalbicans*



Direkt Kan Kültüründen
Germ tüp

❖ Üre Hidroliz testi (-)

❖ Piriç Unu Twen 80

➤ Klamidospor (+) ise *C. albicans*

❖ Üre Hidroliz testi(+), pseudo hif(+) ve atrokonidyum (-) ise *C. krusei*, *C. lipolytica* ve diğerleri

İnvazif Kandida- Beta D Glukan

❖ Beta-D-Glucan

- PPV düşük, NPV yüksek olarak belirtildi
- Arka arkaya iki pozitif değer PPV'i yükselttiği belirtildi
- Yanlış pozitif sonuçlar
 - ✓ Yoğun bakımın ilk 3 gününde pozitiflik
 - ✓ Cerrahi spançlar
 - ✓ Hemodiyaliz membranı
 - ✓ Albumin, diğer kan ürünleri ve immunglobulin verilmesi ile

❖ Tek başına yetmemekte

Ostrosky-Zeichner L et al. Medical Mycology 2011

Hermesen ED et al. Critical Care 2011

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Mantar Enfeksiyonlarında Serolojik Tanı

❖ Mannan/Anti-mannan

- İnvaziv kandida infeksiyonlarında yeri var
- Serum ve BOS'ta çalışılır
- Birlikte uygulandıklarında (ikisinden birinin pozitif olması):

Duyarlılık: %83

Özgüllük: %86

- *C. albicans* infeksiyonlarında duyarlılık daha yüksek

Klinik Tahmin Kuralları

- Hemodiyaliz yada periton diyalizi olan kronik böbrek yetmezliği
- TPN
- DM
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (yoğun bakım öncesi 10, sonrası 1-3 gün)
- Major Cerrahi operasyonu geçirme (Özellikle batın içi)
- Santral Venöz Kateter (SVK) (>3 gün) (Malignite, antibiyotikle birlikte)
- İmmün baskılayıcı hastalık
- İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı (steroid 20 mg prednizon gün en az 2 hafta ya da kültürlerdeki kandida izolasyonundan önce 30 mg 1 hafta)
- Yoğun bakımda kalış süresi (4-7 gün ve üstü)
- KOAH(>90 gün prodüktif öksürük/yıl ve >ardışık 2 yıl)
- Travma
- Karaciğer sirozu(dekompanse)
- İleri kalp yetmezliği(Grade 3-4)
- **APACHE II \geq 20**
- Kandida kolonizasyon tanımlanması (Arka arkaya iki haftalık kandida kültür pozitifliği)

Hermesen ED et al. Critical Care 2011

Leon C et al. Crit Care Med 2006

Ostrosky-Zeichner L et al. Medical Mycology 2011

Kandida Skoru (CS)

- **Şiddetli sepsisli** hastaların kandida açısından değerlendirilmesine yönelik bir skorlama sistemidir
 - ✓ Klinik şiddetli sepsis 2
 - ✓ Total parantral beslenme 1
 - ✓ Her cerrahi operasyon 1
 - ✓ Multifokal kandida kolonizasyonu 1
 - ✓ **SVK dahil edilmemektedir.**
- Abdominal cerrahi geçiren, $CS \geq 3$ ve kolonize hastada daha iyi sonuç alınabilmekte
- **Tek başına yetmemekte**

Kolonizasyon İndeksi (CI)

- ❖ **Fungal sürveyans kültürleri hasta yoğun bakıma alındıktan 72 saat sonra ve haftada iki kere;**
 - Boğaz ya da balgam
 - Rektum ya da perine
 - İdrar kültürleri alınmakta
 - **Üreyen bölge sayısı/alınan bölge sayısı > 0.5 ise**
 - ✓ PPV %66, NPV %100 (%7- %3.8, %2.2 %0 mortalite oranları azalmış)
 - ✓ **C. tropicalis saptandığında tedavi önerilmekte**
 - **Tek başına yetmemekte**

İnvazif Kandida Enfeksiyonu Tanı

- ❖ Mevcut haliyle **glukan testleri, kandida skoru ve kolonozasyon indeksi**; mevcut tanı araçlarının bir parçası olabilir, ancak **tek başına invazif kandidiyazis tanısını koyduramaz**.
 - ✓ PPV ve NPV açısından $BG > CS > CI$
 - ✓ Kombinasyonlarında PPV artabilmekte

ESCMID 2012

Disease	Specimen	Test	Recommendation
<u>Candidaemia</u>	<u>Blood</u> <u>Serum</u>	<u>Blood culture</u>	<u>Essential investigation^a</u>
		<u>Mannan/anti-mannan</u>	<u>Recommended</u>
		<u>B-D-glucan</u>	<u>Recommended</u>
		<u>Other antibodies</u>	No recommendation
		<u>Septifast PCR kit</u>	No recommendation
<u>Invasive candidiasis</u>	<u>Blood</u> <u>Serum</u>	<u>In-house PCR</u>	No recommendation
		<u>Blood culture</u>	<u>Essential investigation</u>
		<u>Mannan/anti-mannan</u>	<u>No recommendation</u>
		<u>B-D-glucan</u>	<u>Recommended</u>
		<u>Septifast PCR kit</u>	No recommendation
	<u>Tissue and sterile body fluids</u>	<u>In-house PCR</u>	No recommendation
		<u>Direct microscopy and histopathology</u>	<u>Essential investigation</u>
		<u>Culture</u>	<u>Essential investigation</u>
<u>Chronic disseminated candidiasis</u>	<u>Blood</u> <u>Serum</u>	<u>Immuno-histochemistry</u>	No recommendation
		<u>Tissue PCR</u>	No recommendation
		<u>In situ hybridization</u>	No recommendation
		<u>Blood culture</u>	<u>Essential investigation</u>
		<u>Mannan/anti-mannan</u>	<u>Recommended</u>
	<u>Tissue and sterile body fluids</u>	<u>B-D-glucan</u>	<u>Recommended</u>
		<u>Septifast PCR kit</u>	No recommendation
		<u>In-house PCR</u>	No recommendation
		<u>Direct microscopy and histopathology</u>	<u>Essential investigation</u>
		<u>Culture</u>	<u>Essential investigation</u>
		<u>Immuno-histochemistry</u>	No recommendation
		<u>Tissue PCR</u>	No recommendation
		<u>In situ hybridization</u>	No recommendation

Tedavi

❖ Profilaksi

- Risk faktörleri göz önüne alınarak semptomsuz hastada anti-fungal tedavi verilmesi

❖ Ampirik tedavi

- Semptomlu hastada (Ateş), risk faktörleri var, ancak laboratuvar desteği olmadan anti-fungal tedavi verilmesi

❖ Pre-emptif tedavi

- Risk faktörleri ve kısmen laboratuvara dayanarak
 - ✓ BG, Mannan-Anti-mannan, CS, CI
 - ✓ Etken izolasyonu yok

❖ Kanıtlanmış hedef tedavisi

- Etken izolasyonu yapılmış

Profilaksi

- Erişkin yoğun bakım ünitelerinde invaziv kandidiyaz yüksek oranda (>% 5) ve hasta yüksek riskli ise
 - Oran %5'den az ise, seçilmiş yüksek riskli hastada verilebilir
 - Flukonazol 800-400 mg/gün (7-14 gün)(ZÖ, OKK)
 - Alternatif olarak bir ekinokandin (ZÖ, DKK)
- ❖ **Klorheksidin ile yoğun bakım hastalarının günlük banyosu düşünülebilir (ZÖ, OKK)**

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 IDSA

- ❖ **Flukonazol Profilaksisi Tavsiye Edilen Hastalar (BI)**
- Son zamanlarda GIS cerrahisi geçiren
 - Tekrarlayan GIS perforasyonu geçiren
 - Anastomoz kaçağı olanlarda

Pre-emptive Tedavi(ESCMID)

TABLE 4. Recommendations on fever-driven and diagnosis-driven therapy of candidaemia and invasive candidiasis

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16	To resolve fever	Fluconazole 800 mg/day	D	I	[30]
ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence	To reduce overall mortality	Fluconazole or echinocandin	C	II _u	[28] [163] [164] [7] [27]
ICU patients with candida isolated from respiratory secretions	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	D	II _u	[42]
ICU patients with positive (1,3)- β -D-glucan test ¹	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	C	II _u	[39] [31] [37] [35] [32] [36] [34] [33]
Any patient with <i>Candida</i> isolated from a blood culture	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II	[46] [47] [48] [49]

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

¹The (1,3)- β -D-glucan tests have low specificity and sensitivity with false-positive results in the presence of haemodialysis, other fungal or bacterial infection, wound gauze, albumin or immunoglobulin infusion.

➤ Risk faktörleri ve kısmen laboratuvara dayanarak (BG, Mannan-Anti-mannan, CS, CI)

❖ **Asemptomatik hastalarda** kan kültüründe kandida üremesi **tedavi** edilmesini gerekli kılmaktadır.

Yoğun Bakım Ünitesinde Nonnötropenik Hastalarda Şüpheli İnvaziv Kandidiyazis için Ampirik Tedavi

- İnvaziv kandidiyazis **risk faktörleri olan**
- Destekleyici **marker ve mikrobiyoloji varlığı** bulunan
- **Septik şok klinik belirtileri taşıyan**
- Ateşin diğer bilinen bir **nedeninin olmadığı** kritik hastalarda düşünülmelidir,
- **Tercih edilen ampirik tedavi bir Ekinokandin (GÖ, DKK)**

Table 4: ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia

	Overall population	Hematological patients
Antifungal therapy		
- Micafungin ^a	A I	A II
- Anidulafungin	A I	A II ^b
- Caspofungin	A I	A II
- Liposomal amphotericin B	A I	A II
- Amphotericin B lipid complex	B II	B II
- Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
- Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
- Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
- Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^a See warning box in European label; ^b Provisional grading; ^c Close monitoring for adverse event is required ; ^d Not in severely ill unstable patients; ^e Not in patients with previous azole exposure; ^f if the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2016.

Table 5: ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification

<i>Candida</i> species	Overall population		Hematological patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

^a same grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin ; ^b not in severely ill patients; ^c if echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72h), continuing use of echinocandin might be considered

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2016.

Ampirik Anti-Fungal Tedavi Sonlandırılması

- Ampirik tedavinin başlamasından **4-5 gün sonra**
 - ✓ Tedaviye klinik **yanıtı olmayan**
 - ✓ İnvaziv kandidiyazis **kanıtı olmayan** veya
 - ✓ Negatif prediktif değeri yüksek bir (kültür hariç) laboratuvar testi ile **negatif sonucu olan** hastalarda anti-fungal tedavi sonlandırma kararı verilebilir (**GÖ, DKK**)

Nonnötropenik Kandidemi- Tedavisi

1) Bir Ekinokandin ile başlangıç tedavisine başlanılabilir (GÖ, YKK).

✓ **Kaspofungin:** Yükleme :70 mg

İdame: 50 mg/gün

✓ **Anidulafungin:** Yükleme: 200 mg

İdame: 100 mg/gün

✓ **Mikafungin:** Günlük 100 mg/gün

Nonnötropenik Kandidemi- Tedavisi

2) İntravenöz veya oral Flukonazol bir alternatiftir (GÖ, YKK).

➤ Flukonazol: Yükleme: 800 mg (12 mg / kg)
İdame: 400 mg/gün (6 mg / kg)

➤ **Ekinokandinden flukonazole geçiş (GÖ, OKK).**

✓ Genellikle 5-7 gün içinde

✓ Klinik olarak **stabil** olan hastalarda

✓ **Flukonazol duyarlı** izolatlarda (Örn; C. albicans)

✓ **Kan kültürleri negatif** hastalarda önerilir.

Nonnötropenik Kandidemi- Tedavisi

- 3) **L AmB 3-5 mg / kg/gün** alternatif **(GÖ,YKK)**.
- 4) **Vorikonazol 400 mg**, günde iki kez 2 doz (6 mg / kg), daha sonra 200 mg (3 mg / kg) günde iki kez **(GÖ,OKK)**.
- ✓ **C. krusei'** nin neden olduğu seçilmiş kandidemi olgularında, etken hassas ise basamak azaltma tedavisi **vorikonazol önerilir (GÖ, DKK)**.
- Kandidanın kaynağı SVK olduğu düşünülüyorsa,
- ✓ Mümkün olan en kısa sürede güvenli bir şekilde çıkarılır
 - ✓ Karar her hasta için bireysel olarak verilir **(GÖ, OKK)**

Nonnötropenik Kandidemi- Tedavisi

- Kandideminin temizlenme zamanını tayin için **kan kültürleri her gün ya da gün aşırı** yapılır
- Kandidanın kandan temizlendiği raporlandıktan sonra **tedavi süresi 2 haftadır (GÖ, DKK)**
- Metastatik komplikasyonun olup olmadığı araştırılır
 - ✓ Trans Özofageal Ekokardiyografi (TEE)
 - ✓ Batın Ultrasonu
 - ✓ **Tercihen ilk hafta içinde** göz hekimi tarafından göz muayenesi yapılmalıdır **(GÖ, DKK)**

Nötropenik Kandidemi- Tedavisi

- 1) Bir Ekinokandin ile başlangıç tedavisine başlanılabilir (GÖ, OKK)**
- 2) L AmB alternatif (GÖ,OKK).**
- 3) Flukonazol (800/400) (ZÖ, DKK).**
 - ✓ Önceden azol kullanmamış
 - ✓ Flukonazol'e hassas
 - ✓ Kan kültüründe üremediği gösterilmiş
 - ✓ Klinik olarak stabil hastalarda
 - ✓ Kalıcı nötropeni sırasında, **Flukonazol 400 mg (6 mg / kg)/gün ile basamak azaltma tedavisinde kullanılabilir (ZÖ, DKK).**

Nötropenik Kandidemi- Tedavisi

4) Vorikonazol 400 mg (6 mg / kg), günde iki kez (iki doz için) daha sonra 200-300 mg (3-4 mg / kg) iki kez kullanılabilir **(ZÖ, DKK)**

- ✓ Vorikonazol'e hassas
- ✓ Kan kültüründe üremediği gösterilmiş
- ✓ Klinik olarak stabil hastalarda
- ✓ Kalıcı nötropeni sırasında basamak azaltma tedavisi olarak önerilir **(ZÖ, DKK)**

Nötropenik Kandidemi- Tedavisi

- Koroid ve vitreusun enfeksiyonun göz bulguları nötropeniden düzelene kadar minimaldir,
- Dilate funduskopik muayene **nötropeni iyileştikten sonraki ilk hafta içinde yapılmalıdır (GÖ, DKK)**
- Nötropenik hastalarda **kandidiyasiz kaynağı, SVK' den daha çok GIS gibi başka odaklardır**
 - ✓ **Kateter çıkarılma bireysel bazda dikkate alınmalıdır (GÖ, DKK)**

Kronik Dissemine Kandidiasiz Tedavisi

❖ Başlangıç tedavisi

- 1) Lipid formülasyonu AmB
- 2) Ekinokandin ile başlanır
- 3) Flukonazol'e direnç olmayan hastalarda **bir kaç hafta sonra Flukonazol 400 mg (6 mg / kg)/gün,** kullanılabilir **(GÖ, DKK)**
 - Tedavi süresi lezyonların tekrar **görüntüleme kaybolana kadar** sürdürülmelidir.
 - Genellikle birkaç ay sürebilir.
 - Antifungal tedavinin **erken kesilmesi nükse yol açabilir (GÖ, DKK)**

Kronik Dissemine Kandidiasiz Tedavisi

- Eğer kemoterapi ya da hematopoetik hücre transplantasyonu gerekirse kronik dissemine kandidiasiz nedeniyle geciktirilmemelidir
- Antifungal tedavi relapsı önlemek için **yüksek risk periyodu boyunca** devam edilmelidir (**GÖ, DKK**)
- Güçten düşürücü devam eden **ateşi olan** hastalar için, kısa süreli (1-2 hafta) **nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ya da kortikosteroidler** tedavide düşünülebilir (**ZÖ, DKK**).

Yenidoğan Kandidiyazis Tedavisi

- 1) AmB deoksikolat** 1 mg / kg gün tavsiye edilir
(GÖ, OKK)
- 2) Flukonazol** 12 mg /kg/gün intravenöz veya oral makul bir alternatiftir (GÖ, OKK)
- 3) LAmB** bir alternatiftir ancak özellikle idrar yolu tutulumu varlığında dikkatli kullanılması gerekir (ZÖ, DKK).
- 4) Ekinokandinler dikkatli kullanılmalıdır**
 - Genellikle direnç veya toksisitesini engellemek için kurtarma tedavisi ile sınırlıdır (ZÖ, DKK).

Yenidoğan Kandidiyazis Tedavisi

- Kan ve/veya idrardan kandida için kültürleri pozitif yeni dođanlarda **Lumbar ponksiyon ve fundoskopi önerilir (G, DKK)**
- Kandida için **kan kültürü sürekli pozitif ise bilgisayarlı tomografi ve ultrason** gibi görüntüleme yöntemleri **genitoüriner sistem, karaciğer ve dalak açısından** yapılmalıdır **(G, DKK)**

İntraabdominal Kandidiyasiz Tedavisi

- ❖ Karın içi enfeksiyon klinik kanıtı olan
- ❖ Son zamanlarda abdominal cerrahi geçiren
- ❖ Anastomoz sızıntısı olan
- ❖ Nekrotizan pankreatit bulunan hastalarda ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir **(GÖ, OKK)**
 - Uygun drenaj ve / veya debridman ile kaynak kontrolü sağlanmalıdır **(GÖ, OKK)**
 - Antifungal nütropenik olmayan hastaların **ampirik tedavisi ile aynıdır (GÖ, OKK)**
 - **Tedavi süresine** kaynak kontrolü ve klinik yanıt yeterliliğine göre karar verilmelidir **(GÖ, OKK)**

Solunum Sekresyonlarında Kandida

- ❖ Ventilatöre bağlı ciddi hastalarda bronşlarda **kandida kolonizasyonu siktir.**
 - Fakat **doğal immunité** akciğerleri kandida türlerinin **doku invazyonuna nispeten dirençli kılar.**
- ❖ Candida pnömoni ve apseleri sık değildir.
 - **Orofarengeal sıvı aspirasyonu** sonrası pnömoni veya apse oluşabilir
 - **Hemotojen yayılım** sonucu akciğer enfeksiyonu oluşabilir, **histopatolojik doğrulanması gerekir**

Solunum Sekresyonlarında Kandida

- ❖ Balgamda Candida üremesi:
 - Ağızdan bulaş
 - Kolonizasyon
 - Enfeksiyon
- Solunum sekresyonlarında **Kandida izolasyonu** nadiren invaziv hastalığı gösterir ve **tedavisi gerekmez (GÖ, OKK)**
- ❖ İki yıllık bir sürede ETA ve BAL'da Candida üreyen ve kaybedilen hastaların otopsi sonucunda **hiç birinde candida pnömonisi saptanmamış**

Kandida Endokarditi Tedavisi

❖ Doğal kapak endokarditi için (GÖ, DKK)

1) LAmB 3-5 mg / gün tek başına ya da, flusitozinle 25 mg/kg/günde 4 kez

2) Yüksek doz Ekinokandin

➤ Kaspofungin 150 mg gün

➤ Mikafungin 150 mg/gün

➤ Anidulafungin 200 mg/gün başlangıç tedavisi için önerilir

➤ Basamak Azaltma Tedavisi

✓ Kriterleri karşılayan hastalarda flukonazol 800-400 mg (GÖ, DKK)

✓ Flukonazole hassas olmayan fakat vorikonazol ve posakonazole hassas olanlar için oral vorikonazol 300-200 mg (3-4 mg/kg) günde 2 kez ya da posakonazol 300 mg/gün kullanılabilir (ZÖ, ÇDKK).

Kandida Endokarditi Tedavisi

- Kapak replasmanı tavsiye edilir **(GÖ, DKK)**
 - ✓ Tedavi ameliyat sonrası en az 6 hafta süreyle
 - ✓ Perivalvüler apseler ve diğer komplikasyonları olan hastalarda daha uzun süre devam etmelidir
- Kapak replasmanı yapılamayan hastalarda eğer izolat hassas ise **flukonazol 800-400 mg (12-6mg/kg)/gün** ile **uzun süreli baskılama tavsiye edilir (GÖ, DKK)**
- Protez kapak endokarditi için aynı anti-fungal rejimler tavsiye edilir **(GÖ, DKK)**

Kandida Osteomyeliti Tedavisi

- **Flukonazol günde 400mg (6 mg / kg) 6-12 ay**
- Ekinokandin
 - ✓ Caspofungin 150 mg/gün,
 - ✓ Micafungin 100 mg/gün,
 - ✓ Anidulafungin 100 mg/gün **en az 2 hafta verilir** ve **Flukonazol 400mg (6 mg / kg) 6-12 ay (GÖ, DKK)**
- LAmB en az 2 hafta ve Flukonazol 6-12 ay alternatif bir öneri **(ZÖ, DKK)**
- Cerrahi debridman seçilmiş vakalarda önerilir **(GÖ, DKK)**

Kandida Septik Artrit Tedavisi

- Flukonazol günde 400mg (6 mg / kg) **6 hafta** veya
- Ekinokandinler (Standart dozlarda) **en az 2 hafta verilir** ve Flukonazol **4 hafta önerilir (GÖ, DKK)**
- L AmB en az 2 hafta ve Flukonazol 4 hafta daha az tercih edilen **alternatif bir öneri (ZÖ, DKK)**
- **Cerrahi drenaj** tüm vakalarda endikedir
- **Protez çıkarılması önerilir (GÖ, DKK)**
 - ✓ **Eğer protez çıkarılamıyorsa** ve etken hassas ise **flukonazol ile baskılama tedavisi önerilir**

SSS Kandida Enfeksiyonu Tedavisi

- Başlangıç tedavisi **lipozomal AmB** tek başına ya da **oral flusitosin** ile birlikte önerilir (**GÖ, DKK**)
- Kriterleri karşılayanlara flukonazol **basamak azaltma tedavisi** düşünülmelidir (**GÖ, DKK**)
- **Tedavi süresi** tüm semptom ve bulgular, **BOS ve radyolojik bulgular düzelene kadar devam** edilmelidir (**GÖ, DKK**)
- Enfekte SSS cihazları mümkün olur olmaz **çıkarılmalıdır** (**GÖ, DKK**)
- Ventriküler cihazı çıkarılamayan bir hasta var ise AmB deoxycholate 0.01-0.5 mg 2 mL %5 dekstroz içinde **ventrikül içine** o cihaz aracılığıyla verilmeli (**ZÖ, DKK**)

Asemptomatik Kandidaüri

- **Kalıcı mesane kateteri** gibi predispozan faktörlerin eliminasyonu mümkün olur olmaz çıkarılması önerilir (**GÖ, DKK**)
- **Antifungal ajanlarla tedavi;**
 - ✓ Ürolojik manipülasyona uğrayacak hastalar
 - ✓ Nötropenik hastalar
 - ✓ Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1500 g) gibi yüksek riskli bir grup içinde olmadıkça önerilmez
 - ✓ Kandidemi gibi tedavi verilir
- Ürolojik bir işlem geçirecek hastalar **oral flukonazol 400 mg(6mg/kg) /gün işlemden önce ve sonra bir kaç gün tedavi edilmeli (GÖ, DKK)**

Semptomatik Kandida Sistiti Tedavisi

- Flukonazol'e hassas suşlarda oral **Flukonazol günde 200 mg (3 mg / kg) 2 hafta önerilir (GÖ, DKK)**
- Flukonazole dirençli *C. glabrata* için, **AmB deoxycholate**, 0.3–0.6 mg/kg/gün 1-7 gün ya da **oral flusitozin 25 mg / kg / günde 4 defa birlikte 7-10 gün önerilir (GÖ, DKK)**
- *C. krusei* için AmB deoxycholate 0.3–0.6 mg/kg/gün, 1-7 gün önerilir **(GÖ, DKK)**
- **Kalıcı kateter eğer mümkünse çıkarılması kuvvetle önerilir (GÖ, DKK)**
- AmB deoxycholate 50mg/L steril su ile **5 gün süre ile mesane irrigasyonu** *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi flukonazole dirençli suşlara bağlı sistit tedavisinde faydalı olabilir **(ZÖ, DKK)**

Kandida Pyelonefriti Tedavisi

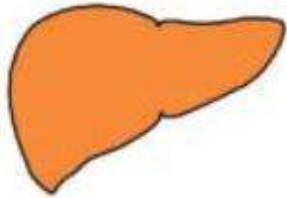
- Flukonazol'e hassas suşlarda oral Flukonazol günde 400-200mg (6-3 mg / kg) **2 hafta önerilir (GÖ, DKK)**
- Flukonazole dirençli **C. glabrata için (Sistitle aynı)**
- Flukonazole dirençli **C. glabrata için oral flusitozin 25 mg / kg / günde 4 defa 2 hafta tek başına verilmesi düşünülebilir (ZÖ, DKK)**
- **C. krusei için (Sistitle aynı)**
- **Üriner sistem obstrüksiyonu giderilmesi şiddetle önerilir (GÖ, DKK)**
- **Nefrostomi tüpü ya da stent'i bulunan hastalar için mümkün olur olmaz çıkarılması ya da yeniden yerleştirilmesi düşünülmelidir (ZÖ, DKK)**

Kandida Mantar Topu Tedavisi

- Yetişkinlerde cerrahi girişim şiddetle tavsiye edilir (**GÖ, DKK**)
- Antifungal tedavi sistit ve piyelonefritte yapıldığı gibi uygulanır (**GÖ, DKK**)
- Eğer varsa nefrostomi tüpü aracılığıyla irrigasyon AmB deoxycholate 25-50mg/200-500 steril su ile önerilir (**GÖ, DKK**)

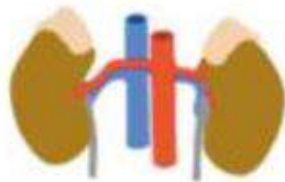
Anti-Fungal İlaçların Toksik Etkileri

Hepatic



All azoles
Amphotericin B
5-FC
Echinocandins

Renal toxicity



Amphotericin B
Cyclodextrins possibly toxic (IV voriconazole)

CNS



Voriconazole

Photopsia



Voriconazole

Cutaneous



Rash (all antifungal agents)
Photosensitivity/malignancy? (voriconazole)

GI



Itraconazole
Posaconazole
5-FC

Cardiac



Cardiomyopathy (itraconazole)

QTc prolongation (all azoles, especially with drug interactions)

Infusion reactions



Amphotericin B
Echinocandins

Bone marrow suppression



5-FC

Amphotericin B (anemia associated with decreased epoetin production)

Anti-fungal Seçimi

- Tüm azollere dirençli breakthrough **C. glabrata** gelişimi
- C. krusei flukonazol direnci
- Ekinokandin tedavisi altında kateter ilişkili **C. parapsilosis gelişimi**
- Akut dissemine kandidiyazis ensık nedeni **C. tropicalis**
- Azol proflaksisi altında kronik dissemine kandidiyazis gelişiminde **ekinokandin**
- Hamilelerde invaziv kandidiasizde **sistemik olarak kullanılacak tek ajan AmB'dir.**



Sabrınız için Teşekkürler...