

**Kandida
Kolonizasyonu mu?
İnfeksiyonu mu?**

Dr. Nurcan BAYKAM

OLGU



- ▶ Yatış tarihi: 18.7.2012
- ▶ 78Y Erkek hasta
- ▶ Pnömoni ve genel durum bozukluğu nedeniyle Genel YBÜ'ne kabul edilmiş ve solunum desteği gereği ile MV a bağlanmış
- ▶ 1 ay önce Sağ Parietal Akut İskemik SVO (Dış merkezde 1 ay hospitalize edilmiş)(Aspirasyon?)
- ▶ DM(+)
- ▶ Hemiplejik
- ▶ A:35.6 °C
- ▶ BK:15600/mm³
- ▶ PAAG: Sağ non-homojen densite artışı
Sağ kardiyofrenik sinüs künt (Effüzyon)
Sol hiler dolgunluk

Meropenem



- ▶ **Tedavinin 4.günü**
- ▶ **BAL: MRSA**
- ▶ **A:36.1°C**
- ▶ **PAAG: Bilateral bazallerde infiltrasyonda artış**
- ▶ **WBC:12600/mm³**

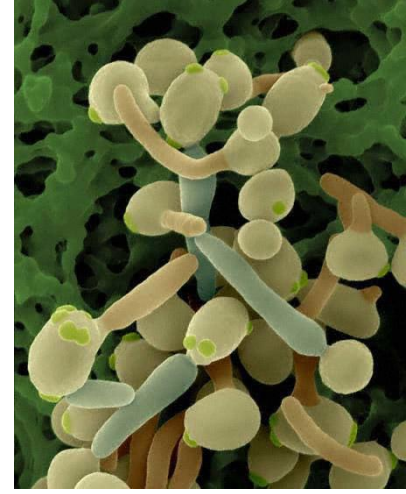
Meropenem+Linezolid



- ▶ Linezolid 14. günde
- ▶ Derin Trakeal Aspirat Kültürü VE kan kültürü:
P. aeruginosa (sadece kolistin duyarlı)
- ▶ Trakeotomili
- ▶ Ateş:36.7°C
- ▶ AC sekresyonları fazla ancak artış yok
- ▶ O2 ihtiyacında artma yok
- ▶ PA AC grafisi: İnfiltrasyonda artış yok
- ▶ BK:12780 %87 PMNL
- ▶ CRP:98.51

Meropenem+Kolistin

- ▶ Meropenem ve Kolistin tedavileri alıyor
- ▶ Ateş:36.8°C
- ▶ BK:13.200/mm³
- ▶ PAAG:Sol infiltrasyonda belirgin azalma



Tam idrar tetkiki

Her sahada 16-17 lökosit

İdrar kültürü

>100.000 kob/ml *C.tropicalis*



Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu

Ne Önerirsiniz?

- a) **Hastaya flukonazol tedavisi başlarım**
- b) **Hastaya bu üreme nedeniyle herhangi bir tedavi önermem**
- c) **Hastanın sondasını değiştirir ve yeniden idrar kültürü isterim**
- d) **İdrar sondasını değiştirir, flukonazol başlarım**

Candida



Sonda deęiřimi sonrası 2. idrar kültürü

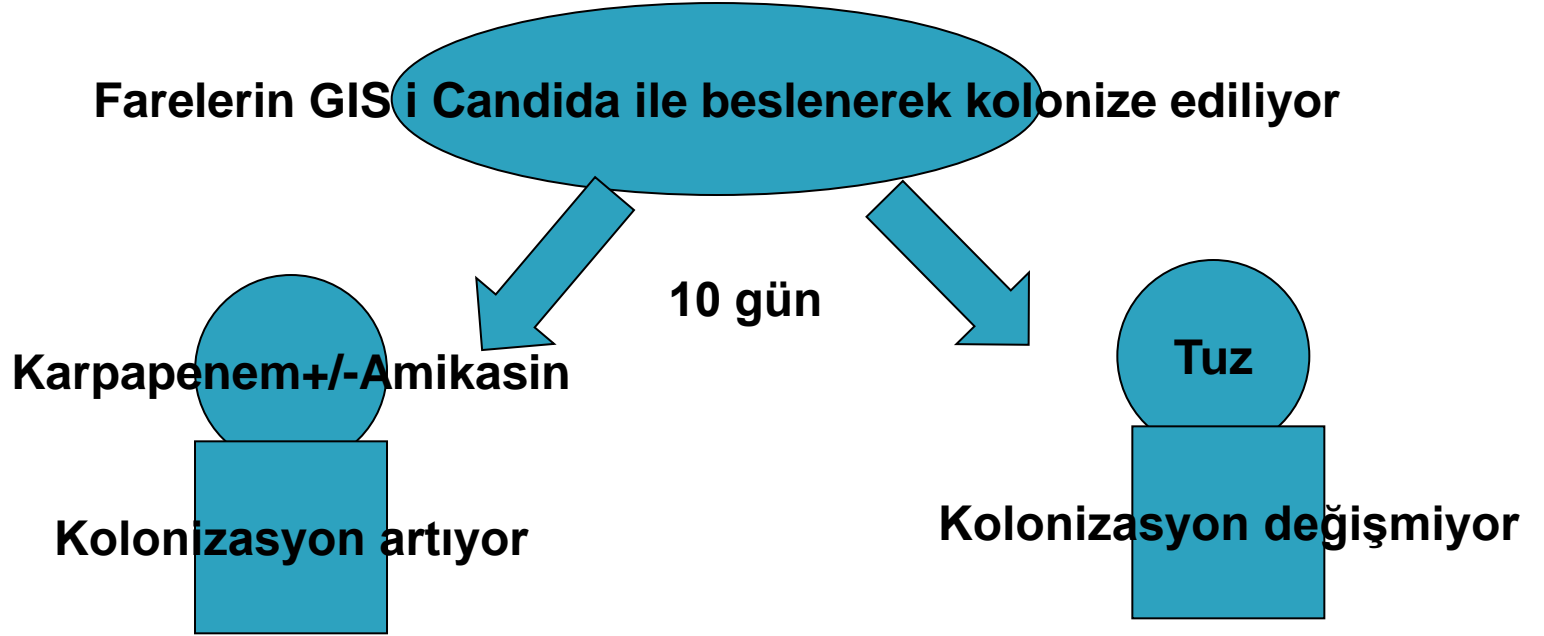
C.tropicalis

Ne yaparsınız?

- a) **Hastaya flukonazol tedavisi başlarım**
- b) **Hastaya bu üreme nedeniyle herhangi bir tedavi önermem**

Effects of carbapenems and their combination with amikacin on murine gut colonisation by
Candida albicans

Samonis G. Mycosis.2013 Mar;56(2):105-9.



Başlangıçta normal beslenen farelere aynı antibiyotikler uygulandığında *Candida* kolonizasyonu gelişmiyor !

İdrar kültürlerinde *Candida spp*

- **Sağlıklı kişide: %1**
- **Genel hastanede : %5**
- **3.basamak hastanelerde %10**
 - En sık erişkin cerrahi YBÜ'nde

**Nosokomial Üriner Sistem Enfeksiyonlarının %10-15 etkeni:
*Candida spp***

Richards MJ, Crit Care Med 1999; 27:887–92.

Richards MJ, Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:510–5.

Febre N, J Clin Microbiol 1999; 37:1584–6. Guze L, Yale J Biol Med 1957; 22:292–305.

Rivett AG, Urol Res 1986; 14:183–6.

Kandidüri Sürveyans Verileri

- ▶ ABD de YBÜ lerindeki Üriner Sistem Enfeksiyonlarında %25 etken *Candida spp*
- ▶ İspanya'da >7gün YBÜ'nde kalanların %22 sinde Kandidüri
- ▶ Fransa'da 21 gün YBÜ'de kalanların %15'inde Kandidüri...
- ▶ Yanık YBÜ'nde Kandidüri oranı diğer YBÜ'nden 3 kat fazla...
- ▶ Renal transplant alıcılarında da oran yüksek...

Ne kadarı kolonizasyon?

Kandidüri ve Üriner Sistem Kandida Enfeksiyonu için Predispozan Faktörler

- ▶ **YBÜ nde kalış**
- ▶ **Diabetes mellitus**
- ▶ **Çok genç ve çok ileri yaş**
- ▶ **Kadın cinsiyet**
- ▶ **Uzamış hospitalizasyon süresi**
- ▶ **Üriner sistemde konjenital anomali**
- ▶ **Geniş spektrumlu Ab kullanımı**
- ▶ **Mesane disfonksiyonu**
- ▶ **İdrar stazı**
- ▶ **Nefrolitiazis**
- ▶ **Renal transplantasyon**
- ▶ **Eşlik eden bakteriüri**
- ▶ **Üriner sistemde yapısal bozukluklar**
- ▶ **Mesane taşı**
- ▶ **Üriner sistemde cihaz**

Kandidüri

- İdrar kültüründe *Candida spp* üremesi
- Hastanede yatan ve sondası olan hastalarda genellikle bir enfeksiyon değildir!
- Sıklıkla asemptomatiktir
- Kontaminasyon veya kolonizasyon nedeni ile saptanır
- Piyüri, enfeksiyon tanısında yardımcı bir bulgu iken üriner kateter varlığında duyarlılığı düşüktür
- Ancak sistemik / invaziv infeksiyonu gösterebilir

Kandidüri ne ifade ediyor?

- ▶ **Kandidüri tespit edilen hastalarda Kandidemi gelişme oranı çok düşük...**

Kauffman CA. Candiduria Clin Infect Dis 2005; 41:S371-6.

- ▶ **Fransa, çok merkezli çalışma, YBÜ llerde: 262 kandidemi/kandidüri olgusu**

Kandidürilerin sadece %8 inde kandidemi gelişti.

Toplam YBÜ mortalitesi: Kandidemi:%61.8

Kandidüri: %31.3

Bougnoux MEIntensive Care Med 2008; 34:292-9

- ▶ **23 YBÜ hastasında ardışık kandidüri ve kandidemilerde çoğunlukla kaynağın üriner sistem olmadığı bildirilmiş**

Binelli CA, Clin Microbiol Infect 2006; 12:538-43.

Asemptomatik Kandidüri

- ▶ **Hasta yüksek risk grubunda değilse tedavi gerekmez (A-III)**
- ▶ **Predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması kandidüriyi genellikle sonlandırır (A-III)**

Tedavi Edilmesi Gereken Yüksek Riskli Hastalar

▶ Nötropenik

Tedavi :İnvaziv kandidiazis gibi yaklaşmalı

▶ DDA yeni doğanlar

Tedavi :İnvaziv kandidiazis gibi yaklaşmalı

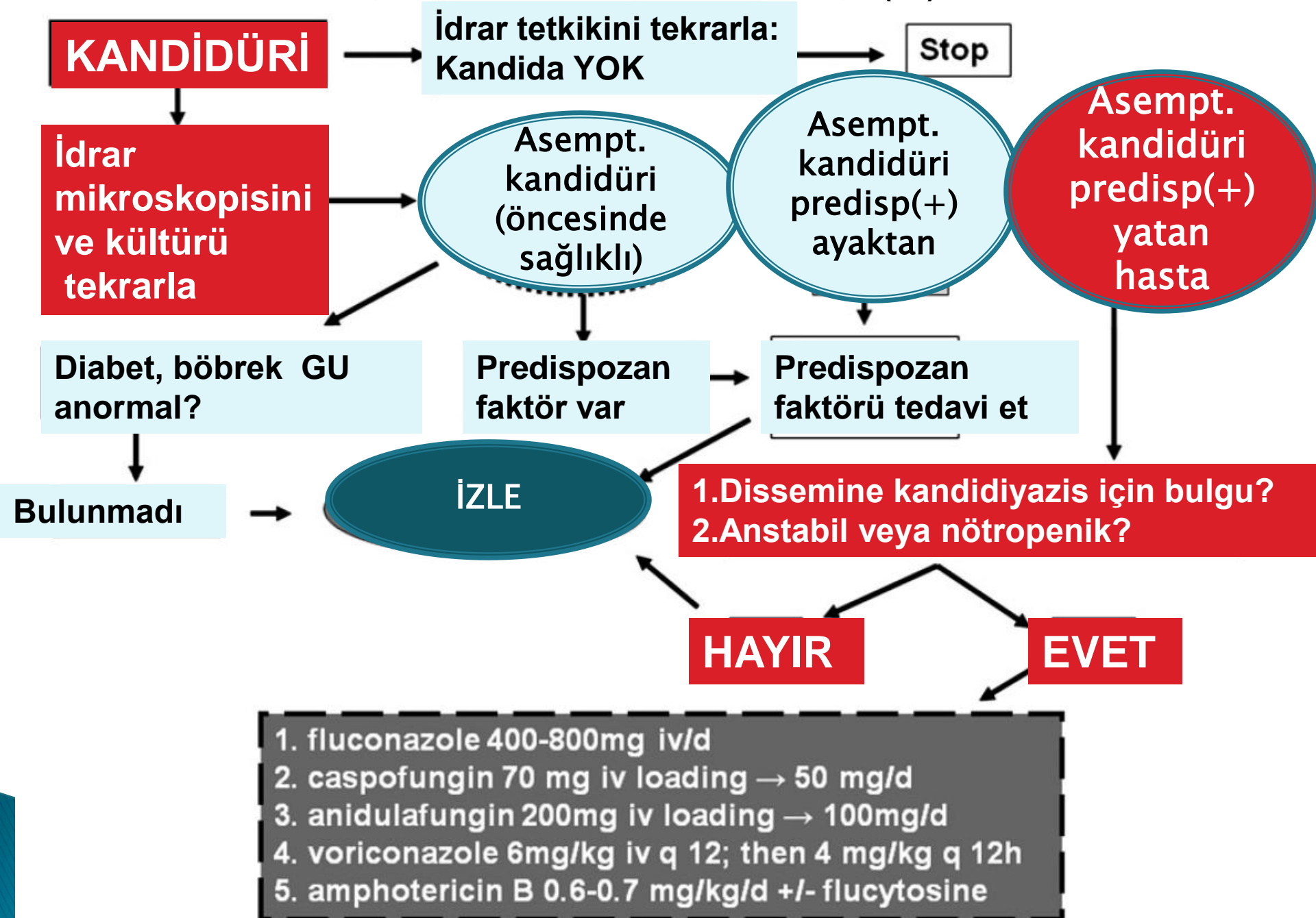
▶ Ürolojik girişim yapılacaklar

▶ Flukonazol 200- 400 mg (3–6 mg/kg)/gün veya

▶ AmBd 0.3–0.6 mg/kg/gün (işlemden önce ve sonra birkaç gün)(B-III).

Predispozan faktörü olan Asemptomatik hasta

- ▶ **Abse, mantar topu veya ürolojik anormallikleri ekarte etmek için görüntüleme önerilir (BIII)**



Recommendations on *Candida* Urinary Tract Infections

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Asymptomatic	To clear candiduria	None*	A	II _u
		Fluconazole 200 mg for 14 days**	C	I
		Removal of urinary catheter	B	I
		Amphotericin B deoxycholate bladder irrigation	C	II _{r,u}
Cystitis	To cure	Fluconazole**	A	III
		Amphotericin B deoxycholate +/- flucytosine	B	III
Fungus balls	To cure	Surgical intervention	A	III
Pyelonephritis	To cure	Caspofungin 70/50 mg for 9-28 days	C	III
		Fluconazole +/- flucytosine**	A	III
		Lipid-based Amphotericin B +/- flucytosine	A	III

*In pre-operative patients treatment is indicated to suppress candiduria; **if species is susceptible

Yatışının 32.günü

- ▶ **Ateş:36.9°C**
- ▶ **BK:11000/mm³**
- ▶ **PA AC grafisinde yeni gelişen infiltrasyon yok, aynı infiltrasyon devam ediyor**
- ▶ **Trakeal sekresyonda artış**

DerinTrakeal Aspirat K: *C.tropicalis*



Enfeksiyon Hastalıkları Konsültasyonu

Ne önerirsiniz?

- a) **Hastaya flukonazol tedavisi başlarım**
- b) **Hastaya bu üreme nedeniyle herhangi bir tedavi önermem**
- c) **BAL kültürü isterim**

Solunum yolu örneklerinde *Candida spp* izolasyonu

- ▶ **Klinik önemi düşüktür**
- ▶ **MV e bağlı kritik hastalarda bronşial kandida kolonizasyonu çok SIK!**
- ▶ **Kandida pnömonisi ve AC apsesi çok nadir**
- ▶ **İnnate defans mekanizması invazyonu önler**
- ▶ **Genelde pnömoni nedeni hematojen yayımdır**
- ▶ **Nadiren orofarengeal materyalin aspirasyonu ile kandida pnömonisi olabilir..**

Tanı:Histopatolojik

Solunum yolu örneklerinde *Candida spp* izolasyonu

ESCMID* Guideline for the Diagnosis
and Management of *Candida Diseases*
2012: Non-Neutropenic Adult Patients

**BAL dahil olmak üzere solunum sekresyonlarında
Candida üremesi pnömoni tanısı için zayıf
belirleyici...**

**Üreme varlığında “nadiren”
İnvaziv kandidiazis olduğu için
Antifungal Tedavi hemen
başlanmaz! (A-III)**

Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study.

- ▶ **YBÜ'nde ölen 232 hastaya otopsi yapıldı.**
- ▶ **Pre-mortem solunum materyalinde kandida üreme insidansları tespit edildi.**
- ▶ **135 hastada histopatolojik pnömoni tanısı kondu**
- ▶ **77 hastada pre-mortem candida üremesi**
- ▶ **Hiçbir hastada otopsi kanıtlı kandida pnömonisi tespit edilmedi...**

Fransız YBÜ'lerinde Hava Yolu Örneklerinde *Candida* (+) Hastalarda Uygulamalar

DOKTORLARA ANKET

Hava yolu örneklerinde *Candida* izolasyonu ne anlama gelir?

564 YBÜ

%83.3 kolonizasyon

Ne yaparsınız?

%66.7 Ek test isterim

%56.5 Birden çok bölgeden kültür alır,
kolonizasyon indeksini hesaplarım

Kandida Kolonizasyonu

- ▶ Sürveyans kültürlerinde *Candida spp.* bulunması
 - ▶ Cilt
 - ▶ Orofarenks
 - ▶ Trakeal aspirat
 - ▶ Gastrointestinal sistem
 - ▶ Üriner sistem

Ve bu hastalarda enfeksiyon belirti ve bulgusunun olmaması

- ▶ YBÜ hastalarının %50 den fazlası kolonize
- ▶ Çoklu bölgede kolonizasyon varlığında mortalite oranı kandidemi kadar yüksek.

Vazquez JA,. J Infect Dis 1993;168:195e201.
Slotman GJ,izAm Surg 1994;60:107e113.

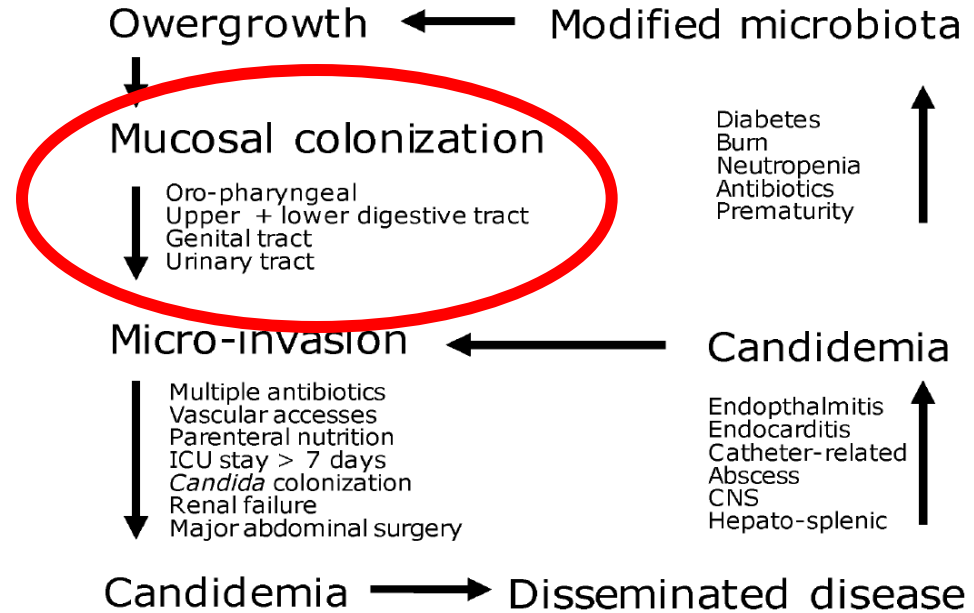
- ▶ Kolonizasyon kandidemi gelişmesi için risk faktörü

Kandida Kolonizasyonu

Sürveyans kültürlerinde *Candida spp.* bulunması

Cilt
Orofarenks
Trakeal aspirat
Gastrointestinal sistem
Üriner sistem

Ve bu hastalarda enfeksiyon belirtisi ve bulgusunun olmaması



► YBÜ hastalarının %50 den fazlası kolonize

YBÜ'ndeki Hasta

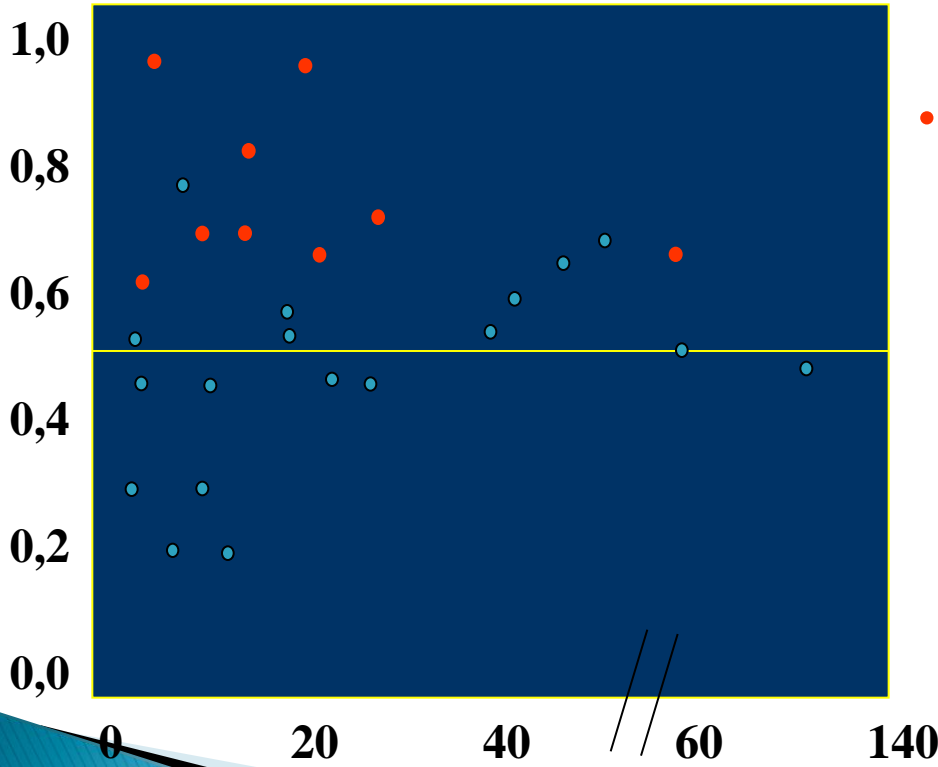
Açıklanamayan ateş, Hipotansiyon, organ yetmezlikleri...

- ▶ **Kandida kolonizasyonu mu invaziv enfeksiyon mu?**
- ▶ **Tedavi verelim mi vermeyelim mi?**
- ▶ **Sürveyans kültürleri rutin alıyoruz ama ne işe yarıyor?**
- ▶ **Kültür sonuçları bizi tedavi açısından yönlendirebilir mi?**

Kolonizasyon / Enfeksiyon

- Enfeksiyon
- Kolonize
- YBÜ'nde Prospektif çalışma

Kolonizasyon İndeksi



Kolonizasyon süresi (gün)

- Kolonizasyon İndeksi :
Prospektif
Haftada 3 kez

$$\frac{\text{kolonize olan bölge sayısı}}{\text{kültür alınan bölge sayısı}}$$

Kandida kolonizasyon indeksi

▶ Sürveyans kültürleri

- YBÜ yatış
- 2-3 günde / haftada bir
- En az 2-3 bölgeden ve gerekirse daha fazla bölgeden kültür alınır

▶ Kan kültürleri

- Başlangıçta
- ≥ 2 sistemik inflamatuvar yanıt kriteri varlığında tekrarlanır

Kandida kolonizasyon indeksi

$$\text{KKİ} = \frac{\text{Kültür pozitif bölge sayısı}}{\text{Kültür yapılan bölge sayısı}}$$

KKİ > 0.20  **Fungal kolonizasyon**

KKİ > 0.50  **Yoğun kolonizasyon**

Kandida kolonizasyon indeksi

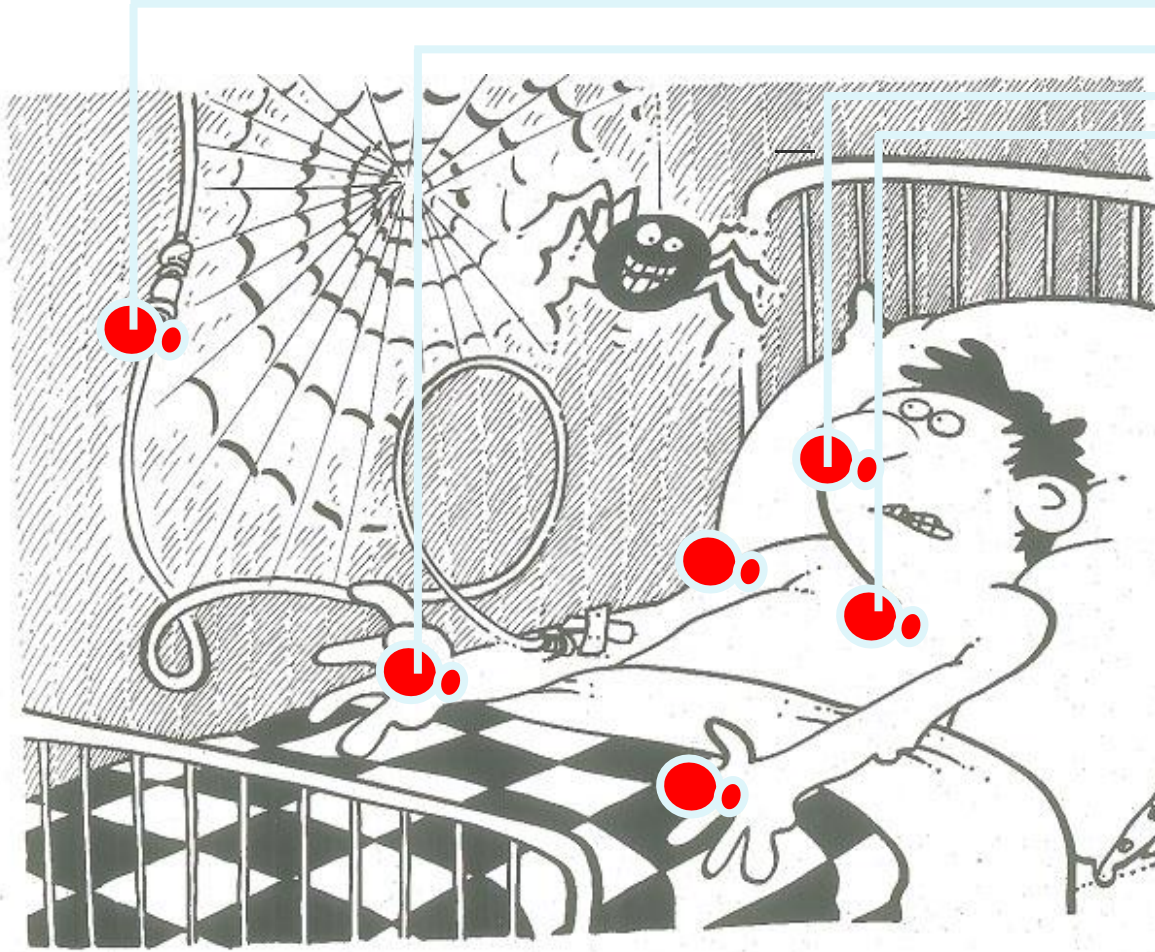
- ▶ **Düzeltilmiş KKi: Semikantitatif kültürlerde kandida kolonizasyonunun derecesi ve yoğunluğu hesaba katılmıştır**

**$KKi \geq 0.5,$
 $dKKi \geq 0.4$**

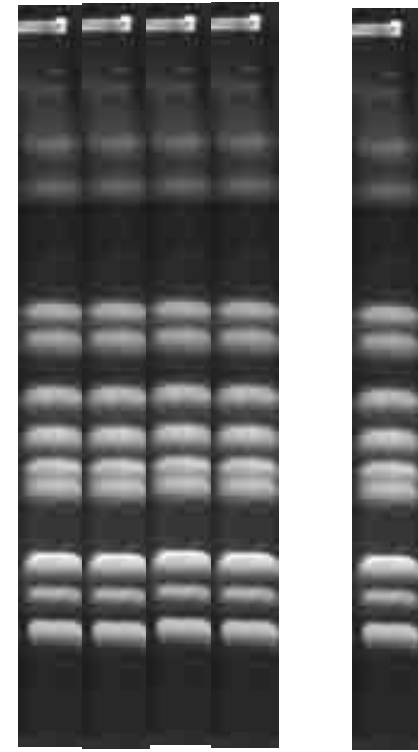
invaziv kandidiyazis ile ilişkili

Fizyopatoloji

Kolonizasyon-Enfeksiyon



Kan kültürü



Pittet Am J Med 1991 / Ann Surg 1994 / Nucci & Anaissie CID 2001

Kandida Kolonizasyon İndeksi: Klinikte kullanımı?

- ▶ **İnvaziv kandidiazis için yüksek riskli hastaları saptamak**
- ▶ **Preemptif tedaviyi başlatmak**

“Diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir”

Kandida indeksi anlamlı mı?

- ▶ **35 cerrahi yoğun bakım hastası**
- ▶ **KKİ 0.5 e yükseldiğinde ampirik antifungal başlandı**
- ▶ **Sadece 1 hastada invaziv kandidiazis gelişti**
- ▶ **34 hastada indeks hızla düştü**

Kandida indeksi anlamlı mı?

Cerrahi YBÜ'ne gelen hastadan ilk yatışta ve sonra 1/hafta kültür

KKİ ≥ 0.4 olanlara erken preemptif antifungal başlandı(Flukonazol (2 hafta)

Kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla kandida infeksiyonu gelişti (% 7 vs. %3.8; p = .03).

Azol direnci gelişme problemi yaşanmadı

Kandida indeksi anlamlı mı?

Zahmetli

Pahalı

Yatak başı rutin uygulanması ZOR!

Erken tedavi başlama kararı için

“Candida score” yatakbaşı skorlama sistemi:

- ▶ Yaş, cinsiyet
- ▶ Altta yatan hastalık
- ▶ YBÜ’ye yatış nedeni (medikal, cerrahi, travma)
- ▶ YBÜ’ye yatışta APACHE II skoru
- ▶ Eşlik eden infeksiyon
- ▶ Risk faktörü varlığı ve süresi
- ▶ Antifungal tedavi

Nötropeni – dışlama kriteri !

Kandida skoru (EPCAN Study)

Lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri olarak belirlenen

- ▶ **TPN : 1**
 - ▶ **Cerrahi : 1**
 - ▶ **Çoklu kandida kolonizasyonu: 1**
 - ▶ **Ağır sepsis: 2**
- } İki ardışık değerlendirme ortalaması

- ▶ **Sınır değeri: 2.5 (%81 duyarlı, %74 özgül)**
- ▶ **Eğer bir hastanın *Candida skoru* >2.5 ise invaziv kandidiyaz riski 7.75 kat fazla**

Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study

İspanya, Arjantin ve Fransa dan
36 Dahili-Cerrahi YBÜ
1107 non-nötropenik YBÜ hastası

“Kandida skoru” kolonizasyon-enfeksiyon ayrımını yapabilir mi?
Hedef: KS<3 olduğunda İK <%5

- Klinik veriler
- Fungal sürveyans kültür sonuçları
- (1–3)-beta-d-glucan ve anti-*Candida* Ab serum düzeyleri kaydedildi

- Kandida skoru ≥ 3 ise İnvaziv kandidiazis için yüksek risk
- KS<3 ise İnvaziv kandidiazis oranı: %2.3 ($p \leq 0.001$)
- (1–3)-Beta-d-glucan İK için bağımsız belirleyici

Kandida Skoru

Table 4. Rates of invasive candidiasis according to the *Candida* score

Cutoff Value	Incidence Rate (%) (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
<3	2.3 (1.1–3.5)	1
3	8.5 (4.2–12.7)	3.7 (1.8–7.7)
4	16.8 (9.7–23.9)	7.3 (3.7–14.5)
5	23.6 (12.4–34.9)	10.3 (5.0–21.0)

TPN : 1
Cerrahi : 1
Çoklu candida kolonizasyonu: 1
Ağır sepsis: 2

Table 5. *Candida* score vs. colonization index discriminatory power

	<i>Candida</i> Score ≥ 3 (95% CI)	Colonization Index ≥ 0.5 (95% CI)
Area under ROC curve	0.774 (0.715–0.832)	0.633 (0.557–0.709)
Sensitivity	77.6 (66.9–88.3)	72.4 (60.9–83.9)
Specificity	66.2 (63.0–69.4)	47.4 (44.0–50.8)
Predictive positive value	13.8 (10.0–17.5)	8.7 (6.2–11.3)
Predictive negative value	97.7 (96.4–98.9)	96.1 (94.2–98.0)
Relative risk for invasive candidiasis	5.98 (3.28–10.92)	2.24 (1.28–3.93)

ROC, receiver operating characteristics; CI, confidence interval.

Kandida Skoru

- Kandida skoru<3 ise
- Kandida ile kolonize olsa da
- İnvaziv kandidiasis gelişmesi
- Pek mümkün değil!

Table 8. Number of patients needed to predict an invasive candidiasis

	Colonized and Invasive Candidiasis (No. Patients)	Invasive Candidiasis No. (%)	Patients to be Included ^a
<i>Candida</i> score <3	565	13 (2.3)	8.7
<i>Candida</i> score ≥3	327	45 (13.8)	
Colonization index <0.5	411	16 (3.9)	20.8
Colonization index ≥0.5	481	42 (8.7)	

^aNumber of patients with *Candida* score ≥3 to predict one infection attributable to the increase of the score.

YBÜ'nde 7 günden fazla kalan, kolonizasyon skoru <3 olan, antifungal kullanmayan hasta: İnvaziv kandidiasis oranı <%5

RESEARCH

Open Access

Evaluation of “*Candida* score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study

Guillaume Leroy¹, Fabien Lambiotte², Didier Thévenin³, Christian Lemaire⁴, Erika Parmentier⁵, Patrick Devos⁶ and Olivier Leroy^{1*}

- ▶ **Skor= 2-3** **invaziv kandidiasis= % 0**
- ▶ **Skor= 4** **invaziv kandidiyaz= % 17.6**
- ▶ **Skor= 5** **invaziv kandidiyaz= % 50**

Erken tedavi başlamada ve antifungallerin aşırı kullanımını önlemede değerli

Kandida skoru > 2.5 olanlara
erken antifungal tedavi
başlandı

Table 2: Comparison of study population to the population of the Leon et al. study (Leon et al., 2009)

	Overall (n = 65)	Leon et al. (n = 1107)
Age, yrs, mean (\pm SD)	65 (14.3)	60 (17.1)
Gender (male/female), no. (%)	33/32 (51/49)	745/362 (67.3/32.7)
APACHE II score, critical care admission, mean (\pm SD)	17.7 (5.5)	18.4 (7)
Critical care length of stay, days, median (25 th -75 th quartiles)	11 (7.9-13.6)	17 (12-29)
30 day post critical care admission mortality, no. (%)	18 (27.7)	335 (30.5)
Diagnosis on admission, no (%)		
Medical	43 (66.2)	539 (48.7)
Surgical	22 (33.8)	568 (51.3)
Blood culture positive for <i>Candida</i> , total, no (%)	1 (1.5)	58 (5.3)
Multifocal colonisation, total, no (%)	9 (13.8)	834 (75.3)

Sonuç:

YBÜ'nde kandida skoru invaziv kandidiazisi tahmin etmek için yeterince özgül değil
Spesifitesinin düşük olması nedeniyle fazla antifungal kullanımına yol açabilir (maliyet artar)



TEŞEKKÜRLER