

# KANDİDEMİLERDE RİSK FAKTÖRLERİ VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA  
halis@uludag.edu.tr

## ÖZET

*İnvazif kandidoz bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yoğun bakımdaki nütropenik olmayan kritik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnvazif kandidozun tanısı güçlüklerle sahiptir. İnvazif kandidoz şüphesinde risk faktörleri çok iyi bilinmeli ve değerlendirilmelidir.*

**Anahtar sözcükler:** invazif kandidoz, kandidemi

## SUMMARY

### Risk Factors and Evaluation of Risk Factors in Candidemia

*Invasive candidiasis is an important morbidity and mortality factor in immunocompromised patients and nonneutropenic critically ill patents. Diagnosis of invasive candidiasis has some difficulties. Risk factors should be known and evaluated in suspicion of invasive candidiasis.*

**Keywords:** candidemia, invasive candidiasis

Kandida cinsi mantarlar cilt, gastrointestinal ve genitoüriner sistem florasının bir üyesidir ve hatta solunum sisteminde de bulunabilir. Gastrointestinal kanalda geçici veya sürekli bulunma oranı % 40-50 arasında saptanmıştır. Hastanede yatmakta olan hastalarda mukozaların *Candida albicans* ile kolonizasyonu % 80'lere ulaşabilir, bununla birlikte sağlıklı erişkinlerde kolonizasyon oranı düşüktür (% 2-37)<sup>(8,27)</sup>.

İnvazif kandidoz oluşmasında 3 zemin hazırlayıcı faktör mevcuttur. Bunlar; geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucu aşırı miktarda çoğalma veya kolonizasyon, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ağır mukozit, cerrahi veya travma ve uzun süreli kateterlerin neden olduğu mukoza ve cilt bütünlüğünde bozulma, immün fonksiyonlarda bozulmadır (nütropeni gibi)<sup>(22)</sup>.

İmmünkompromize hastalarda, özellikle yapılan çalışmalarda birliktelik oluşturmak amacı ile invazif fungal infeksiyonlar için kriterler geliştirilmiştir<sup>(2)</sup>.

İmmünkompromize olmayan kritik hastalarda kesin tanımlamalar olmamakla birlikte in-

vazif kandidoz; kandidemi ve sistemik (dissemine) kandidoz gibi yakın fakat farklı iki klinik tabloyu tanımlamaktadır<sup>(14)</sup>.

İnvazif kandidoz terimi kandidemi ve dissemine kandidozun yanında endokardit, menenjit, endoftalmit ve diğer iç organ tutulumlarını da kapsamaktadır. Özefagus ve orofarenks kandidozu ise invazif kandidoz kapsamı içine girmemektedir<sup>(8)</sup>.

Kandida infeksiyonlarını hematojen ve hematojen olmayanlar olarak iki ana grupta ele almak da mümkündür (Tablo 1 ve 2). İnvazif kandidoz hematojen kandida infeksiyonlarını kapsamaktadır<sup>(8)</sup>.

Bodey ve ark.<sup>(5)</sup> tarafından desteklenen terminolojide ise hematojen kandida infeksiyonları 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; kandidemiler, akut dissemine kandidoz (cilt tutulumuna bağlı cilt lezyonları veya endoftalmit ile birlikte olan kandidemiye de içeren hematojen yayılımına bağlı birbirine komşu olmayan organlardaki kanıtlanmış infeksiyon) ve kronik dissemine kandidozdur (daha önceki adı hepatosplenik kandidoz)<sup>(27)</sup>.

**Tablo 1:** İnsanlarda hematojen kandida infeksiyonları.

---

Kandidemi
Endoftalmit
Kateter ile ilişkili infeksiyonlar
Septik tromboflebit
Endokardit
Artrit
Osteomyelit
Spondilodiskit
Menenjit
Piyelonefrit
Pulmoner kandidoz
Hepatosplenik kandidoz (kronik dissemine kandidoz)

---

**Tablo 2:** İnsanlarda hematojen olmayan kandida infeksiyonları.

---

Yüzeysel infeksiyonlar
Kutanöz kandidoz
Orofarenks kandidozu
Vajinit
Derin yerleşimli infeksiyonlar
Özefagus kandidozu
Sistit
Peritonit
Trakeit/bronşit

---

### **Klinik bulgular**

İnvazif kandidozda her organ tutulabilir ve organ tutulumuna göre çeşitli klinik bulgular olabilir. Birkaç istisna dışında invazif kandidoz düşündürülen özgül klinik bulgu yoktur<sup>(22)</sup>.

### **Kandidemi**

Bir veya birden fazla kan kültüründen kandida izole edilmesi (kandidemi) invazif kandidozun en sık karşılaşılan şeklidir ve invazif kandidozu olan hastaların % 50-70'inde karşımıza çıkar. Kan kültüründen kandida izole edilmesi her zaman dikkate alınmalı ve gerekli tedavi ve girişimler (örneğin intravasküler kateterin çıkarılması) yapılmalıdır. Tüm invazif kandidoz olguları dikkate alındığında kandideminin aysbergin görünen kısmını temsil ettiği kabul edilmektedir. Kandidemi sıklıkla sepsisin ve organ disfonksiyonunun klinik bulguları ile birlikte görülür. Kandidemisi olan hastaların temsil ettiği klinik tablo oldukça geniş spektrumludur (kontamine santral venöz katetere bağlı geçici veya kendisini sınırlayan kandidemiden, sepsise, çoklu organ yetmezliği ve hızlı ölüme kadar giden bir klinik tablo). Klinik olarak hastalığın ciddiyetini ve komplikasyon gelişip gelişmediğini saptamak oldukça zordur<sup>(22,30)</sup>.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erişkin kandidemilerine atfedilen mortalite oranı % 14.5 olarak bulunmuştur<sup>(31)</sup>. İnvazif kandidozla atfedilen mortalite oranları ise % 40-50'lere ulaşabilmektedir<sup>(19)</sup>.

### **Akut dissemine kandidoz**

Kandidozun bu formu daha çok sitotoksik kemoterapiye veya altta yatan hematolojik maligniteye bağlı nötropeni gelişen hastalarda görülmektedir. Nötropenik hastaların çoğu invazif kandidozun bu şeklinin önemli bir klinik bulgusu olarak göze çarpan eritematöz veya hemorajik, palpe edilebilen bir döküntüye sahiptir ve bu lezyonlar küçük damarlardaki vaskülitte bağlıdır<sup>(22)</sup>.

### **Kronik dissemine kandidoz (Hepatosplenik kandidoz)**

Kronik dissemine kandidoz kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen ve nötropenik dönemde invazif kandidozu olan hastalarda ortaya çıkar. Nötropeniden çıkış döneminde bu hastalarda subfebril ateş, sağ üst kadranda ağrı, sıklıkla ağrılı bir hepatomegali, splenomegali ve alkalin fosfataz düzeylerinde artış mevcuttur. Radyolojik olarak karaciğer, dalak, böbrek veya nadiren akciğerlerde birden fazla fokal lezyonlar vardır. Bu klinik tabloların yanı sıra infektif endokardit, vertebral osteomyelit ve diskit, endoftalmit şeklinde karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak menenjit, septik artrit, tenosinovit, izole olarak böbreklerin tutulumu ve pnömoni şeklinde de bir klinik tablo olabilir<sup>(22)</sup>.

### **Risk faktörleri**

Hastalarda fungal infeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayan birçok konak faktörü mevcuttur. Bu faktörler; hareketsizlik, mukozit, antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi veya belirli immünsüpresiflerin kullanımı, yoğun bakım ünitesinde bulunma, malnütrasyon ve hematopoietik kök hücre transplantasyonudur<sup>(17)</sup>.

İnvazif kandidozun gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri tablo 3'de gösterilmiştir. Olguların yarısından fazlasını yoğun bakım hastaları oluşturmaktadır. İnvazif kandidozlu hastalara bakıldığında hemen hemen hepsinde

**Tablo 3:** İnvazif kandidoz gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri.

---

Erişkinler
Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmak
Yüksek APACHE II skoru (örneğin >20)
Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Santral venöz kateter
Parenteral nütrisyon
Nötropeni
Diabetes mellitus
İmmünsüpresif ilaçların kullanımı
Kanser ve kemoterapi
Ağır akut pankreatit
Birçok anatomik bölgede kandida kolonizasyonu
Cerrahi geçirilmesi (genel anestezi altında, özellikle abdominal-üst gastrointestinal sistem cerrahisi ve operasyonun uzaması veya tekrarlanması)
Transplantasyon
Yenidoğan ve çocuklar (erişkinlerdeki risk faktörlerine ek olarak)
Prematürel
Düşük Apgar skoru
Konjenital malformasyonlar

---

bir veya daha fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir. Büyük olasılıkla en önemli risk faktörü yoğun bakımda kalış süresidir ve çalışmaların çoğunda 10.gün civarında invazif kandidoz insidansının en yüksek noktada olduğu saptanmıştır. Genellikle 8.günden itibaren kandida kolonizasyonunda da dramatik artış olduğu bildirilmiştir<sup>(22,27)</sup>.

#### **Nozokomiyal kandidemilerde (genel hastane popülasyonu) risk faktörleri:**

Wey ve ark.<sup>(30)</sup>'nin 1983-1986 yılında yapmış oldukları ve bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan çalışmada nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri; kullanılan antibiyotiklerin sayısı, kandida kolonizasyonu, Hickman kateter varlığı ve hemodiyaliz bulunmuştur.

Bross ve ark.<sup>(7)</sup>'nin hematolojik malignitesi olan hastaları almadıkları 48 hastayı içine alan bir çalışmada ise, nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak; santral venöz kateter, üriner kateter, bir başka hastaneden transfer edilme, diyare ve kandidüri saptanmıştır.

2004-2005 yıllarına ait 2 İtalyan üniversite hastanesinde yapılan ve 141 kandidemili hastanın alındığı bir çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak; hastanede yatış süresi, santral venöz kateter, daha önce kandidemi veya bakteriyemi

atağı geçirilmesi, parenteral beslenme ve kronik renal yetmezlik saptanmıştır<sup>(3)</sup>.

Puzniak ve ark.<sup>(24)</sup>'nin ABD'de 2000 yılında 113 kandidemili hastayı kapsayan çalışmasında bağımsız risk faktörleri olarak; Hickman kateter, mide asiditesinin baskılanması, yoğun bakıma yatış, nazogastrik tüp ve kullanılan antibiyotiklerin sayısı bulunmuştur.

#### **Yoğun bakım ünitesinde risk faktörleri:**

ABD'de 1993-1995 yıllarında 6 farklı merkezdeki cerrahi YBÜ'lerinde kandidemi insidansı ve risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 1000 yatan hastada kandidemi oranı 9.82 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bağımsız risk faktörleri olarak cerrahi operasyon geçirme (batın cerrahisi), akut böbrek yetmezliği ve parenteral nütrisyon saptanmıştır. Sadece cerrahi geçiren hastalar incelendiğinde ise yukardaki bağımsız risk faktörlerine ek olarak üçlü lümenli kateter varlığının da risk faktörü olduğu bildirilmiştir<sup>(4)</sup>.

İspanya'da 1998-1999 yıllarını içeren ve 70 hastaneyi kapsayan bir çalışmada 1000 yoğun bakımda yatan hasta başına 35.7 kandidemi atağı saptanmıştır. En az 7 gün veya daha fazla yoğun bakımda yatan erişkin hastaların değerlendirildiği bu çalışmada kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak kandida kolonizasyonu, total parenteral beslenme, elektif cerrahi ve hemofiltrasyon bulunmuştur<sup>(10)</sup>.

1993-1996 yıllarında 459 erişkin hastanın retrospektif olarak incelendiği, travma YBÜ'nde yapılan bir çalışmada 20 hastada kandidemi saptanmış ve kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak TPN saptanmıştır<sup>(6)</sup>.

Çalışmalara bakıldığında kullanılan antibiyotiklerin sayısı, TPN, kandidüri, antiasit kullanımı ve nozokomiyal infeksiyonun sık saptanan bağımsız risk faktörleri olduğunu görmekteyiz. Çalışılan hasta grupları, antifungal tedavi politikaları, profilaksi politikaları, infeksiyon kontrolü ve risk faktörleri tanımlamalarındaki farklılıklar risk faktörlerini etkileyebilir.

#### **Kolonizasyon indeksi ve kolonizasyonun önemi**

Pittet ve ark.<sup>(23)</sup> tarafından geliştirilen kolonizasyon indeksi (kandida üremesi olan ana-

tomik bölge sayısı/kültür alınan anatomik bölge sayısı), kolonizasyon ile infeksiyonun ayırımı cerrahi geçirmiş kritik hastalarda yararlı bulunmuştur. Eşik değer olarak 0.5 alındığında, kolonizasyon indeksinin 0.5 veya daha yüksek olmasının infeksiyonu olan hastayı daha doğru olarak saptadığı gösterilmiştir. İnvazif kandidoz gelişen tüm hastalar infeksiyon öncesi bu eşik değere ulaşmışlardır<sup>(23)</sup>.

Günümüzde yapılmış olan en büyük çok merkezli çalışmada rektal ve üriner kolonizasyonunun daha sonra gelişebilecek invazif kandidiyazis açısından riski artırmadığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>.

Nötropenik olmayan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada solunum yolu veya sindirim sistemi (boğaz veya mide aspiratı) kolonizasyonunun veya *C.albicans* dışı kandida kolonizasyonunun invazif kandidoz için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>(9)</sup>.

Cerrahi yoğun bakım ünitesinde yapılan bir başka çalışmada ise rektum veya ostomi drenajı kültürü veya idrar ve/veya trakeal aspirat kültürü negatif olan hastalarda invazif kandidoz gelişmediği gösterilmiştir<sup>(16)</sup>.

Bu çalışmalara bakıldığında akılda tutulması gereken nokta; klinik olarak önemli herhangi bir bölgedeki kandida kolonizasyonu bir hastalık değil risk faktörüdür. Buna karşın invazif kandidoz açısından riskte olan bir hastada kandida kolonizasyonunun olmaması ise büyük olasılıkla invazif kandidoz olmadığını desteklemektedir<sup>(8)</sup>.

Yapılan çalışmalarda kolonize olan suşlar ile infeksiyona yol açan suşların önemli bir kısmının aynı olduğu gösterilmiştir<sup>(4,28)</sup>.

### **Kandidüri**

Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların % 5-10'unu kandida türleri oluşturmaktadır. Hastanede yatan ve 14 günden uzun süreli üriner kateteri olan hastalarda kandidüri sık görülür. 7 günden daha uzun süreli üriner kateteri olan yoğun bakım ünitesi hastalarında kandidüri oranı % 22 olarak bulunmuştur<sup>(1,26)</sup>.

Hastanede yatan hastalarda kandidüri için

risk faktörleri; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımı, nötropeni, mukozit, yaşlılık, diabetes mellitus, üriner kateter, nefrostomi ve radyasyon tedavisini içerir<sup>(12,15)</sup>.

Kandidüri varlığı; kontaminasyon, üriner kateter ile birlikte olan kolonizasyon (asemptomatik kandidüri), sistit, piyelonefrit, mantar topu veya invazif kandidozun bir işareti olabilir<sup>(25)</sup>.

Kandidüriye bağlı kandidemi gelişme riski % 0-10.5 oranları arasında bildirilmiştir. Özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağlı kandidemi riski artmaktadır<sup>(11,15)</sup>.

Asemptomatik kandidürinin sıklıkla yaşlı, debil hasta grubunda mortalite riski açısından bir gösterge olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(15)</sup>.

### **Risk değerlendirme**

İnvazif kandidoz şüphesi olan bir hastada risk faktörleri ve kolonizasyon durumu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastada tek bir risk faktörünün bulunması büyük olasılıkla invazif kandidoz açısından klinisyeni doğru yönlendirmeyecektir. Bu nedenle mutlaka risk değerlendirme stratejileri (yaygın olmayan bir risk faktörünün bulunması veya 2 veya daha fazla risk faktörünün kombinasyonu gibi) oluşturulmalıdır<sup>(13,18,20,21,29)</sup>.

### **KAYNAKLAR**

1. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Palomar M et al: Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units, Intensive Care Med 2003;29(7):1069-76.
2. Aşçıoğlu S, Rex JH, De Pauw B et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, Clin Infect Dis 2002;34(1):7-14.
3. Bassetti M, Trecarichi EM, Sanguinetti M et al: Incidence, risk factors and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals, Diag Microbiol Infect Dis 2007;58(3):325-31.
4. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al: Risk

- factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care units patients: The NEMIS prospective multicenter study, *Clin Infect Dis* 2001;33(2):177-86.
5. Bodey GP, Anaissie EJ, Edwards JE: Definitions of Candida infections, "Bodey GP (ed): Candidiasis, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment" kitabinda s.407-8, Raven Press, New York (1993).
  6. Borzotta AP, Beardsley K: Candida infections in critically ill trauma patients, *Arch Surg* 1999;134(6):657-65.
  7. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL: Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia, *Am J Med* 1989;87(6):614-20.
  8. Eggimann P, Garbino J, Pittet D: Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients, *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):685-702.
  9. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA et al: Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients, *J Infect* 2004;48(2):181-92.
  10. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon C and EPCAN Study Group: Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study, *Mycoses* 2007;50(4):302-10.
  11. Kauffman CA: Candiduria, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl):371-6.
  12. Krcmery S, Dubrava M, Krcmery V Jr: Fungal urinary tract infections in patients at risk, *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):289-91.
  13. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al: A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization, *Crit Care Med* 2006;34(3):730-7.
  14. Lipsett PA: Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients, *Crit Care Med* 2006;34(Suppl 9):S215-24.
  15. Lundstrom T, Sobel J: Nosocomial candiduria: a review, *Clin Infect Dis* 2001;32(11):1602-7.
  16. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al: The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(4):293-301.
  17. Maschmeyer G: The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(Suppl 1):3-6.
  18. Ostrosky-Zeichner L: New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit, *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(6):533-7.
  19. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG: Invasive candidiasis in the intensive care unit, *Crit Care Med* 2006;34(3):857-63.
  20. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J et al: Multi-center retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):271-6.
  21. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH: Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials, *Med Mycol* 2005;43(3):235-43.
  22. Pappas PG: Invasive candidiasis, *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):485-506.
  23. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients, *Ann Surg* 1994;220(6):751-8.
  24. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L: Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(8):628-33.
  25. Sobel JD: Management of asymptomatic candiduria, *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):285-8.
  26. Sobel JD, Vazquez JA: Fungal infections of the urinary tract, *World J Urol* 1999;17(6):410-4.
  27. Verduyn Lunel FM, Meis JF, Voss A: Nosocomial fungal infections: Candidemia, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34(3):213-20.
  28. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebeling BN: Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients, *J Clin Microbiol* 1994;32(4):975-80.
  29. Wenzel RP, Gennings C: Bloodstream infections due to Candida species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 6):389-93.
  30. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay, *Arch Intern Med* 1998;148(12):2642-5.
  31. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C: The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis, *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1232-9.