

**DERLEME REVIEW**

## Kandida İle İlişkili Üveit: Klinik, Tanı Ve Tedavi

### Candida Related Uveitis: Clinical Findings, Diagnosis and Treatment

Ebru Nevin ÇETİN\*/**ORCID No:** 0000-0003-1327-0539,  
\*Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD, Denizli

**Geliş Tarihi/Received:** 29.05.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Ebru Nevin ÇETİN, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları AD, Kınıklı, Denizli

**Tel./Phone:** +90 000 000 00 00 **E-posta/E-mail:**

#### ÖZ

Kandidiyazis, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda kandideminin erken tanı ve tedavisi, oküler kandidiyazis insidansında düşüşe neden olmuştur. Oküler kandidiyazis, koryoretinitten endoftalmiye ilerleyen bir progresyon gösterir ve ağır görme kaybına neden olabilir. Bu nedenle kandidemik hastaların erken tanı ve tedavisine ve oküler tutulum açısından uygun tarama programlarına önem verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Endoftalmi, kandidemi, kandidiazis, koryoretinit, oküler kandidiazis

#### ABSTRACT

Candidiasis is a major cause of morbidity and mortality. Earlier identification and treatment of candidemia has led to a decline in the incidence of ocular candidiasis in the recent years. Ocular candidiasis shows a progression from chorioretinitis to endophthalmitis and may cause significant vision loss. Therefore emphasis should be given to early detection and treatment of candidemia patients and appropriate screening programs for ocular involvement.

**Keywords:** Candidemia, candidiasis, chorioretinitis, endophthalmitis, ocular candidiasis

#### Giriş

Oküler kandidiyazis, kandidemili kişilerde hematojen yolla gelen fungal ajanın sebep olduğu enfeksiyöz bir tablodur ve fungal oküler tutulumun %75'ini oluşturmaktadır. [1] 1980'lerde yapılmış çalışmalarda kandidemili hastalarda oküler tutulum oranı %28-37 arasında değişmektedir. [2,3] Güncel çalışmalarda ise bu oranın %7-16 olduğu izlenmiştir. [4-6] Pediatrik yaş grubu ele alındığında, oküler kandidiyazisin infantlarda daha büyük çocuklara göre daha sık görüldüğü, oranın %0-40 arasında değiştiği izlenmektedir. Oküler kandidiyazis çocuklarda az görülmekle birlikte ciddi morbidite ile seyredebilmektedir. [7] Yıllar içerisinde oküler kandidiyazis oranlarındaki azalmanın, kan kültür tekniklerindeki gelişme ve kandidemde tanı koyma süresinin kısalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Oküler kandidiyazis, çoğunlukla kandidemi tanısı koyulmuş hastaların oftalmolojik açıdan taranması sırasında saptanır. Amerikan Enfeksiyöz Hastalıklar Topluluğunun yayınladığı 2016 tarihli kandidiyazis tedavisi kılavuzuna göre kandidemi bulunan tüm hastalara pupil dilatasyonlu fundus muayenesi yapılmalıdır. Non-nötropenik hastalarda bu muayene tedavinin ilk haftası içinde, nötropenik hastalarda ise nötropeni düzeldikten sonraki haftada önerilmektedir. [8] Hastaların %20'ye yakınında ilk muayene doğal olabildiği ve koryoretinit bulgularının izlem sırasında ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. [4]

Bazı oküler kandidiyazis hastalarında sistemik bulgular, göz bulgularından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda hastayı

ilk gören hekim göz hekimi olacağı için, koryoretinitli hastalarda fungal etiyojolojiyi akla getirecek risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir. Bu sayede yüksek mortalitesi olan bu hastalığın erken saptanması mümkün olacaktır. Fungal enfeksiyon açısından yüksek risk yaratan bazı klinik durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir. [1]

Literatürde oküler kandidiyazis ile ilgili yayınlar değerlendirildiğinde kanıtlanmış, muhtemel veya olası oküler kandidiyazis ifadeleri kullanıldığı görülmektedir. Sonuçların daha iyi değerlendirilmesi açısından bu ifadelerin bilinmesi önemlidir. "Kanıtlanmış" oküler kandidiyaziste vitreus örneğinde pozitif kültür ya da histolojik sonuç bulunmaktadır. "Muhtemel" kandida koryoretinitinde kandidemi bulunan bir hastada derin fokal beyaz infiltrasyonlar, retinal hemorajiler, Roth lekesi, sinir lifi infarktları görülürken, "muhtemel" kandida endoftalmisinde ise kandidemi bulunan bir hastada vitritis ve vitreye açılan bulutsu retinal infiltrasyon mevcuttur. Kandidemi bulunan bir hastada koryoretinit görünümüne sebep olacak başka sistemik hastalıkların da (diyabetes mellitus, bakteriyemi, hipertansiyon) bulunması durumunda "olası" oküler kandidiyazisten bahsedilir. [4] Literatür değerlendirildiğinde kanıtlanmış/muhtemel ya da olası kandidiyazis olgularında tedavi yaklaşımı açısından bir fark olmadığı izlenmektedir.

#### Klinik

Kandidemili hastaların izlendiği 370 olguluk bir prospektif çalışmada oküler tutulum olan hastaların %38'inin yoğun bakımda bulunduğu izlenmiştir. [4] Dolayısıyla kandidemili hastalar genel durumlarının kötü olması sebebiyle görsel semptom ifade edeme-

Tablo 1: Kandidemi açısından yüksek risk yaratan bazı klinik durumlar

- Kateterler
- İntravenöz ilaç kullanımı
- Parenteral nutrisyon
- Kronik akciğer hastalığı (Kistik fibrosis vs.)
- Immunsupresif durumlar (kemoterapötikler, AIDS vs.)
- Yakın zamanda geçirilmiş batin operasyonu
- Diabetes mellitus

yebilmektedir. Bilinci açık ve konuşabilen hastalarda oküler semptom oranı %9 ile 28 arasında değişmektedir. [5,9] En sık semptomlar/bulgular bulanık görme, uçuşmalar ve kırmızı gözdür. [9] Görsel semptomlar, odakların lokalizasyonu ile yakından ilişkilidir. Periferik lezyonlar asemptomatik olabilirken, santral lezyonlar ya da şiddetli vitritis bulunan hastalarda ağır görme kaybı bulunabilir.

Özellikle intravenöz ilaç kullanımı ile ilişkili kandidiyaziste, kandidemi tanısı bilinmeyip, hastanın ilk başvurusu oküler semptomlar nedeniyle olabilmektedir. Enfeksiyonun sistemik bulgularının ön planda olmaması, bu hastalarda olası tanı olarak endojen endoftalminin akla gelmesini güçleştirmektedir. [10] Genel olarak oküler bulgu ve semptomların, oküler kandidiyazis ile ilgili pozitif ve negatif prediktif değer oranları sırasıyla %26,7 ve %93,4 olarak belirtilmiştir. [9]

Oküler kandidiyazis, tutulumun koryoretinal bölge ile sınırlı olduğu koryoretinit ya da koryoretinite vitritisin de eklenmesiyle ortaya çıkan endoftalmi şeklinde görülebilir. Oküler bulguların şiddeti, sistemik enfeksiyonun durumuyla da ilişkilidir. Kandideminin bilindiği ve gerekli sistemik tedaviyi alan hastalarda oküler tutulum daha hafif olabilmekteyken, oküler enfeksiyon tanısından yola çıkarak enfeksiyon odağı saptanan, kandidemi tanı ve tedavisi geciken hastalarda, oküler tutulum daha şiddetli olabilmektedir.

Ön üveit erken dönemde görülmeyebilir ancak ileri evrelerde belirgin bir bulgudur.

Kremsi koryoretinal lezyonlar mevcuttur. Lezyonun üzerinde

lokalize vitritis eşlik edebilir. Lezyonlar, ilerleyen dönemde vitreusa açılabilir ve vitre içinde yüzen pamuk topu benzeri koloniler görülür (Resim 1a,b). Bilateral tutulum sıktır. Odaklar soliter ya da multiple olabilir (Resim 2). Kronik endoftalmi durumunda şiddetli vitritis ve apse meydana gelir. Hipopyon, sklerit, optik sinir infiltrasyonu görülebilir. [1]

Invernizzi ve ark. kandida koryoretinitinde optik koherens tomografi ile 2 farklı patern tanımlamıştır. [11] İlkinde sadece iç retinal tabakaları tutan yuvarlak, hiperreflektan infiltrasyon görülür. İzlem sırasında infiltrasyonun vitreye açıldığı saptanabilir. Diğer paternde ise koryokapillarisite hiporeflektans, retina pigment epitel penetrasyonu ve retinal tabakaları içeren infiltrasyon görülmektedir. İzlem sırasında infiltrasyonun tüm retinal tabakaları infiltre ederek vitreye açıldığı görülebilmektedir. Preretinal alanda da yuvarlak hiperreflektif agregatlar fark edilebilir. [11] Vitreus hücreleri ve arka hyaloidde kalınlaşma görülebilir. Geç dönemde ise retinal tabakalarda düzensizlik ve subretinal skar izlenebilir. Fluoresein anjiyografide ise erken hiperfloresans ve geç boyanma izlenir. [12]

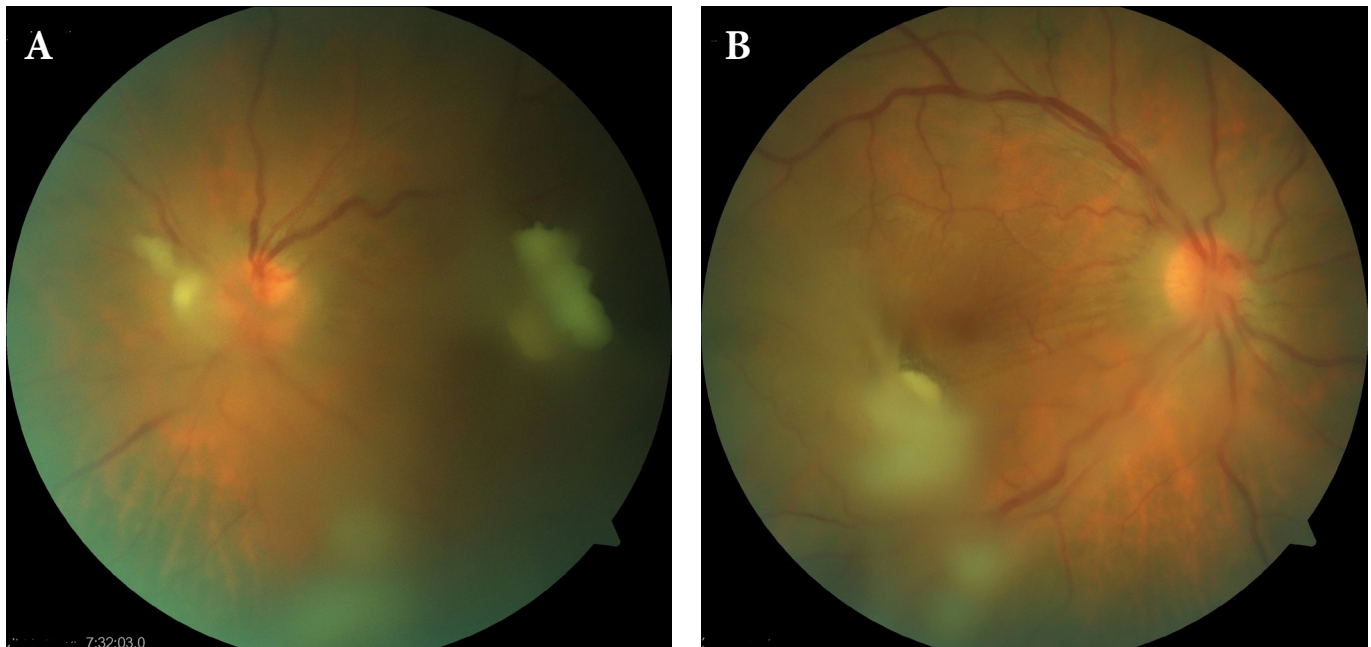
Hastalık kronik bir seyir gösterir. Progresyon bakteriyel olgulara göre çok daha yavaştır. Retinal nekroz, şiddetli proliferatif vitreoretinopati ve retina dekolmanı görülebilir. [1] Vitrektomi yapılan ve enfeksiyon bulguları gerileyen gözlerde de pigment alterasyonları, atrofi odakları, retina tabakalarında düzensizlikler gibi değişiklikler görülebilir (Resim 3,4).

### Ayırıcı Tanı

Kandida endoftalmisinin ayırıcı tanısında toksoplazma koryoretiniti ön plandadır. Sarkoidoz, tüberküloz, Behçet hastalığı, sempatik oftalmi, viral koryoretinitler, intraoküler lenfoma ve lösemi gibi neoplastik hastalıklar ve intraoküler yabancı cisim de ayırıcı tanı listesinde yer almaktadır. Diğer endojen endoftalmi nedenleri de ekarte edilmelidir.

### Tanı

Oküler kandidiyazis tanısı, kan kültürü ya da vitreus kültüründe kandida pozitifliğine eşlik eden koryoretinit ya da endoftalmi bulguları saptanması ile koyulur. Giemsa boyama, polimeraz zincir

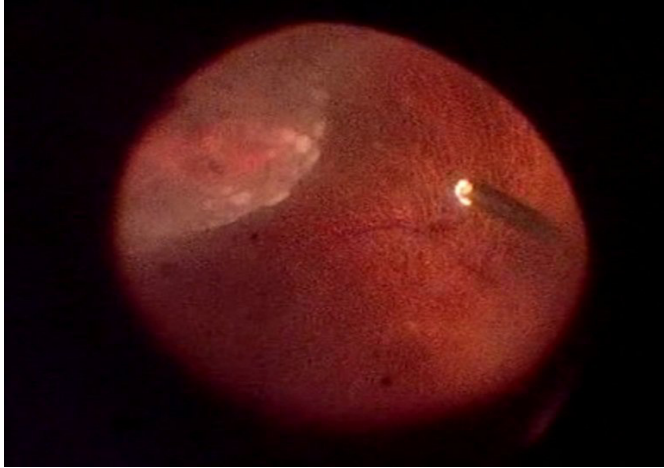


Resim 1: Fundus fotoğrafında bilateral koryoretinit odağı ve vitritis (A: sol göz, B: sağ göz) görülmektedir (Prof. Dr. Osman Saatci'nin arşivinden).

reaksiyonu (PCR) ve kültür için dilüe edilmemiş vitre örneği kullanılmalıdır. Vitre örneği incelemesi ve kan kültürü, fungal endoftalminin bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ajanlarla oluşan endojen endoftalmi nedenlerinden ayrılmasını sağlar. Beta-D-glukan seviyesi bakılmasının, tanıyı desteklediği belirtilmiştir. <sup>[13]</sup>

### Tedavi

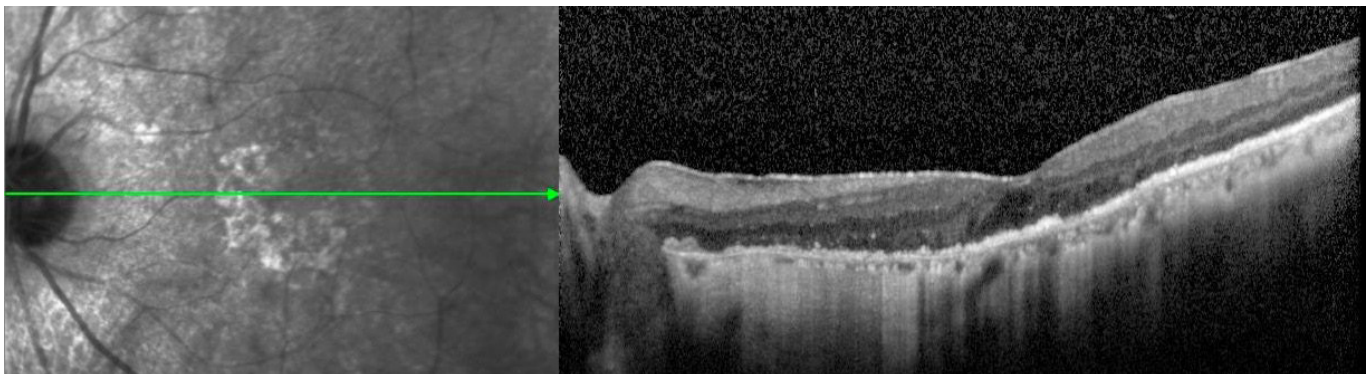
Oküler tutulumdan bağımsız olarak, kandidemili hastalarda en sık saptanan ajan *Candida albicans*'tır. Oküler tutulum olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek oranda görülmektedir. <sup>[4]</sup> Saptanan kandida tipi, tedavide tercih edilecek anti-fungal ajanın belirlenmesinde önem arz etmektedir.



Resim 2: Vitrektomi sırasında vitre içinde multipl pamuk topu benzeri lezyon görülmektedir (Dr. Mehmet Yasin Teke'nin arşivinden).



Resim 3: Vitrektomi sonrası çekilen fundus fotoğrafında enfeksiyon bulgusu izlenmemektedir. Retinada atrofi odakları mevcuttur (Dr. Mehmet Yasin Teke'nin arşivinden).



Resim 4: Vitrektomi sonrası optik koherens tomografi kesitinde dış retina tabakalarında daha belirgin olan düzensizlik, atrofi ve koroid tabakasında incelme izlenmektedir (Dr. Mehmet Yasin Teke'nin arşivinden).

### Kandida koryoretinit:

Kandida koryoretinitinin tedavisinde sıklıkla flukonazol, vorikonazol ve amfoterisin B tercih edilmektedir. <sup>[8]</sup> İçlerinde vitreusa geçişi en az olan amfoterisin B'dir. Flukonazolun vitreusta, serum konsantrasyon düzeyinin %70'ine ulaştığı gösterilmiştir. <sup>[14]</sup> Vorikonazol de vitreusa geçişi yüksek olan bir ajandır. Vitreusta, serum konsantrasyon düzeyinin %40'ına ulaştığı gösterilmiştir. <sup>[15]</sup> *C. glabrata*ya karşı etkinliği, flukonazolden daha iyidir. Serum konsantrasyonları 2 µg/mL and 5 µg/mL aralığında tutulmalıdır. Flusitozin, amfoterisin ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etki sağlamaktadır. Direnç gelişim açısından monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Toksikite açısından ilaç serum düzeyi haftalık kontrol edilmelidir. <sup>[8]</sup>

Amerikan Enfeksiyöz Hastalıklar Topluluğunun yayınladığı 2016 tarihli kandidiyazis tedavisi kılavuzunda tedavi önerileri şu şekildedir: <sup>[8]</sup>

- Flukonazol/vorikonazole duyarlı ise
- Flukonazol 800mg (12 mg/kg) yükleme dozu sonrası 400–800 mg (6–12 mg/kg)/gün
- veya
- Vorikonazol 400mg (6 mg/kg) yükleme dozu intravenöz 2\*1 (toplam 2 doz) sonrası 300mg (4 mg/kg)/gün intravenöz veya oral 2\*1
- Flukonazol/vorikonazole dirençli ise
- Lipozomal amfoterisin B 3–5 mg/kg/gün intravenöz
- Oral flusitozin (25 mg/kg, 4\*1) ile birlikte ya da monoterapi olarak

Makula tutulumu durumunda, ciddi görme kaybı tehdidi yüksek olduğu için, arka segmentte ilaç terapötik düzeyine hızla ulaşmak amacıyla anti-fungal ajanların intravitreal enjeksiyonu önerilmektedir:

- Amfoterisin B deoksikolat 5–10 µg/0,1ml
- veya
- Vorikonazol 100 µg/0,1 mL

### Kandida endoftalmisi:

Koryoretinit tedavisinde verilen sistemik tedaviye ek olarak intravitreal anti-fungal enjeksiyonu (yukarıda dozları verilmiştir) ve vitrektomi önerilir. Literatürde kandida endoftalmisi için intravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda vitrektominin eklenmesi/zamanlaması ile ilgili net bir endikasyon bulunmamaktadır. Öte yandan vitrektominin fungal yükü azalttığı ve sistemik anti-fungal ajanların ulaşamadığı fungal apsenin uzaklaştırılmasını sağladığı

bilinmektedir. <sup>[16]</sup> Terapötik yararları dışında diagnostik açıdan da tanının kesinleşmesini sağlamaktadır. Güncel yayınlarda, erken vitrektomi yapılan fungal endoftalmi hastalarında daha iyi görsel sonuçlar alındığı bildirilmiş ve görsel prognoz açısından erken vitrektominin önemine değinilmiştir. <sup>[17,18]</sup> Behera, birnbaum. Bu bilgiler göz önüne alındığında, endoftalmi durumunda intravitreal enjeksiyonlar ve vitrektominin birlikte uygulanması avantajlı görünmektedir. Vitrektomi sonrası anti-fungal ajanların yarı ömrünün kısalabildiği unutulmamalıdır. <sup>[19]</sup>

Oküler kandidiyazis tedavisi yaklaşık 4-6 hafta sürmelidir. Lezyonların rezolüsyonuna bakarak tedavi sonlandırılmalıdır. İlk negatif kan kültüründen median 14 gün sonra sistemik tedavinin birçok olguda kesilebildiği belirtilmiştir. <sup>[4]</sup> Fungal enfeksiyonlarda sistemik steroidlerin kontrendike olduğu unutulmamalıdır.

### Prognoz

Sistemik tedavi alanlarda koryoretinitin endoftalmiye dönme oranının düşük olduğu izlenmiştir. <sup>[4]</sup> Mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle tüm kandidemili hastalarda final görme keskinliğinin değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. <sup>[4]</sup> İntravenöz ilaç kullanımı ile ilişkili oküler kandidiazis olan hastalarda final görme keskinliği 20/40 ile 20/300 arasında değişmektedir. <sup>[10]</sup> Maya ile ilişkili endoftalmilerde görsel prognoz, hif kaynaklı olanlara göre daha iyidir ve parmak sayma ve üstü görme oranı %80'lere ulaşmaktadır. <sup>[20]</sup> Farklı serilerde

ise final görme keskinliği 20/20 ile 20/200 arasında bildirilmiştir. <sup>[21,22]</sup> Vitrektomize gözlerde görsel sonuçlara bakıldığında, hastaların %70-80'inde parmak sayma ve üstünde görme keskinliğine ulaşıldığı belirtilmiştir. <sup>[16,23]</sup> Erken vitrektomi uygulana gözlerde ise 20/200 üzerinde görme keskinliğine ulaşma oranı daha yüksektir. <sup>[18]</sup>

### Sonuç

Oküler kandidiyazis, kandidemili hastalarda koryoretinit ya da endoftalmi tablosu ile görülebilen bir enfeksiyöz üveittir. Çoğunlukla kandidemili hastanın göz taraması sırasında oküler bulguların saptanması nedeniyle tanıda güçlük yaşanmamaktadır ancak bazı hastalarda oküler tutulumun, sistemik tanı koyulmasından önce ortaya çıkabileceği hatırlanmalı, koryoretinit/endoftalmi kliniği olan hastalarda intravenöz ilaç kullanımı dahil olmak üzere risk faktörleri sorgulanmalıdır. Koryoretinit tedavisinde sistemik anti-fungal ajanlar kullanılmakta iken, endoftalmi tablosunun gelişmesi durumunda tedaviye intravitreal anti-fungal ajan enjeksiyonu ve vitrektomi de eklenmelidir.

### Kaynaklar

- 1-Kanski, Jack J. Uveitis. In: Kanski. Clinical Ophthalmology. : a systematic approach. 6th edition. Edinburgh, Elsevier Butterworth-Heinemann, 2007;483-85.
- 2-Brooks RG. Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized

patients with candidemia. Arch Intern Med. 1989;149(10):2226-8.

3-Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. Ophthalmology. 1982;89(7):789-96.

4- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscogli C et al. Ocular manifestations of candidemia. Clin Infect Dis. 2011;53(3):262-8.

5- Khalid A, Clough LA, Symons RC, Mahnken JD, Dong L, Eid AJ. Incidence and clinical predictors of ocular candidiasis in patients with Candida fungemia. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014;2014:650235.

6- Shah CP, McKey J, Spirn MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. Br J Ophthalmol. 2008;92(4):466-8.

7- Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, Gerber JS, Coffin SE, Walsh TJ et al. Ocular manifestations of candidemia in children. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(1):84-6.

9-Ghodsra DH, Eftekhari K, Shah AR, VanderBeek BL. Outcomes, impact on management, and costs of fungal eye disease consults in a tertiary care setting. Ophthalmology. 2014;121(12):2334-9.

10-Tirpack AR, Duker JS, Bauman CR. An Outbreak of Endogenous Fungal Endophthalmitis Among Intravenous Drug Abusers in New England. JAMA Ophthalmol. 2017;135(6):534-540.

11-Invernizzi A, Symes R, Miserocchi E, Cozzi M, Cereda M, Fogliato G et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in endogenous candida endophthalmitis and their clinical relevance. Retina. 2018;38(5):1011-1018.

12-Lavine JA, Mititelu M. Multimodal imaging of refractory Candida chorioretinitis progressing to endogenous endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2015;5(1):54.

8-Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.

13-Kolomeyer AM, Murphy KM, Traband A, Frank I, Kim BJ. Beta-d-glucan testing in patients with fungal endophthalmitis. Retina. 2018;38(4):650-659.

14-Tod M, Lortholary O, Padoin C, Chaine G. Intravitreal penetration of fluconazole during endophthalmitis. Clin Microbiol Infect. 1997;3:379A.

15-Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. Arch Ophthalmol. 2004;122:42-7.

16-Zhang YQ, Wang WJ. Treatment outcomes after pars plana vitrectomy for endogenous endophthalmitis. Retina. 2005;25:746-50.

17- Behera UC, Budhwani M, Das T, Basu S, Padhi TR, Barik MR et al. Role of early vitrectomy in the treatment of fungal endophthalmitis. Retina. 2018;38(7):1385-1392.

18-Birnbaum FA, Gupta G. The role of early vitrectomy in the treatment of fungal endogenous endophthalmitis. Retin Cases Brief Rep. 2016;10(3):232-5.

19- Wingard LB Jr, Zuravleff JJ, Doff BH, Berk L, Rinkoff J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30(10):2184-9.

20-Duan F, Yang Y, Yuan Z, Zheng Y, Cheng Z, Lin X. Clinical Features and Visual Acuity Outcomes in Culture-Positive Endogenous Fungal Endophthalmitis in Southern China. J Ophthalmol. 2017;2017:3483497.

21- Paulus YM, Cheng S, Karth PA, Leng T. Prospective trial of endogenous fungal endophthalmitis and chorioretinitis rates, clinical course, and outcomes in patients with fungemia. Retina. 2016;36(7):1357-63.

22- Lingappan A, Wykoff CC, Albini TA, Miller D, Pathengay A, Davis JL et al. Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, management strategies, and visual acuity outcomes. Am J Ophthalmol. 2012;153(1):162-6.e1.

23- Shen X, Xu G. Vitrectomy for endogenous fungal endophthalmitis. Ocul Immunol Inflamm. 2009;17(3):148-52..



### Doç. Dr. Ebru Nevin ÇETİN

1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2004 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları AD'da ihtisasını tamamlayarak Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. 2008 yılında Pamukkale Üniversitesinde öğretim üyesi olarak görev yapmaya başladı. 2011-2012 yılları arasında Saint Louis Üniversitesinde "Vitreoretinal Research Fellow" olarak bulundu. 2014 yılında Doçentlik, 2015 yılında FEBO, 2016 yılında FICO ünvanlarını aldı. Retina, uvea ve nörooftalmoloji konularında çalışmalarını sürdüren Dr. Çetin halen Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD'nda görev yapmaktadır.