Impact of Early Antifungal Therapy in ICU admitted Patients with High Candida Scores

Abstract

Introduction: Invasive fungal infections, particularly those caused by Candida species, are major contributors to morbidity and mortality among critically ill patients, especially in intensive care units (ICUs). Delays in initiating treatment often result in poor clinical outcomes. The Candida score serves as a predictive tool to identify patients at high risk for invasive candidiasis. This study aimed to evaluate the clinical prognosis of ICU patients with sepsis and a Candida score greater than 3 who received early antifungal therapy. Specifically, it assessed changes in Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores on days 1, 3, and 7 of treatment to determine the impact of early intervention on organ function.

Methods: This cross-sectional study took place at Imam Reza Hospital in 2017. It included 30 ICU patients diagnosed with sepsis and a Candida score greater than 3. Individuals with hematologic malignancies or neutropenia were excluded from participation. Data on demographics, ICU admission indications, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were gathered from patient records. Paired t-tests were used for statistical analysis, with a significance threshold of $p<0.05$.

Results: The mean patient age was 62.06 ± 18.20 years. Pneumonia was the most common diagnosis, resulting for ICU admission (33.3%), followed by cerebrovascular accident (30.0%). SOFA scores demonstrated a statistically significant decline from day 1 (mean 12.23 ± 2.62) to day 3 (10.70 ± 2.08), and further to day 7 (9.06 ± 2.05), indicating substantial clinical improvement. All pairwise comparisons between days were statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusions: Early antifungal treatment in critically ill patients with elevated Candida scores yields significant improvements in organ function, as reflected by reduced SOFA scores.

Keywords: Candida Score, ICU, Invasive Candidiasis, Antifungal Therapy, SOFA Score, Prognosis.

Authors:

Hossein Karimi-dokht (MD)[1]
Mahtab Nourifard(MD,MPH)[2]

Affiliations

1. Faculty of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Infectious Diseases Research Center, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran,

Corresponding Author. Email: noorifardmahtab@gmail.com

تاثیر درمان زود هنگام ضد قارچ در بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه با نمره بالای کاندیدا

چکیده

حسین کریمی دخت[1]
مهتاب نوری فرد[2]

مقدمه: عفونت‌های قارچی مهاجم، به‌ویژه عفونت‌های ناشی از گونه‌های کاندیدا، از علل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) هستند. تشخیص و درمان دیرهنگام این عفونت‌ها می‌تواند به وخامت بالینی منجر شود. نمره کاندیدا به‌عنوان یک ابزار پیش‌بینی‌کننده برای شناسایی بیماران پرخطر به‌کار می‌رود تا درمان ضدقارچی زودهنگام آغاز شود. این مطالعه با هدف بررسی روند بهبود عملکرد ارگان‌ها با استفاده از نمره SOFA در بیماران مبتلا به سپسیس و نمره کاندیدای بالای ۳ که تحت درمان سریع ضدقارچی قرار گرفتند، انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه توصیفی مقطعی (گذشته نگر) به‌صورت مقطعی در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان امام رضا انجام شد. ۳۰ بیمار بستری در ICU با تشخیص سپسیس و نمره کاندیدای بالای ۳ وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به نوتروپنی یا بدخیمی‌های خونی از مطالعه حذف شدند. داده‌های دموگرافیک، علت بستری و نمرات SOFA در روزهای اول، سوم و هفتم ثبت و با آزمون تی زوجی($p<0.05$) سطح معناداری) تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۶۲ سال بود و ۵۳٫۳٪ مرد بودند. شایع‌ترین دلایل بستری، پنومونی (۳۳٫۳٪) و سکته مغزی (۳۰٪) بودند. نمرات SOFA از روز اول (۱۲٫۲۳) به روز سوم (۱۰٫۷۰) و سپس به روز هفتم (۹٫۰۶) کاهش معنی‌داری داشتند ($p<0.001$).

بحث و نتیجه‌گیری: درمان ضدقارچی زودهنگام در بیماران با نمره بالای کاندیدا باعث بهبود عملکرد اندام‌ها شده و از پیشرفت نارسایی ارگان‌ها جلوگیری می‌کند. استفاده از نمره کاندیدا برای شروع مداخله سریع توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: نمره کاندیدا، بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)، کاندیدیازیس مهاجم، درمان ضدقارچی، نمره SOFA، پیش‌آگهی.

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران، نویسنده مسئول.
پست الکترونیک: noorifardmahtab@gmail.com

مقدمه:

عفونت‌های ناشی از گونه‌های کاندیدا یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین علل عفونت‌های قارچی مهاجم در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه (ICU) محسوب می‌شوند(۱). کاندیدا به‌عنوان پنجمین عامل شایع عفونت‌های بیمارستانی شناخته می‌شود و سهم قابل‌توجهی در مرگ‌ومیر بیماران بدحال دارد(۱, ۲). در این میان، کاندیدا آلبیکانس همچنان شایع‌ترین گونه‌ی جداشده از بیماران است؛ با این حال، در سال‌های اخیر شیوع گونه‌های غیرآلبیکانس مانند کاندیدا گلابراتا، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا کروزی روند افزایشی داشته است(۱, ۳, ۴). اهمیت بالینی گونه‌های غیرآلبیکانس در این است که اغلب نسبت به داروهای ضدقارچی متداول، به‌ویژه آزول‌ها، مقاومت بیشتری نشان می‌دهند و همین امر مدیریت درمانی را پیچیده‌تر می‌سازد(۵-۷). در کشورهای در حال توسعه، از جمله منطقه خاورمیانه، شیوع این عفونت‌ها روند افزایشی داشته که احتمالاً به دلیل افزایش استفاده از روش‌های تهاجمی، مصرف گسترده آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و افزایش بیماران دچار نقص ایمنی است(۴, ۶, ۸, ۹). علاوه بر پیامدهای بالینی، این عفونت‌ها موجب افزایش طول مدت بستری، نیاز به درمان‌های پرهزینه ضدقارچی و تحمیل بار اقتصادی سنگین به بیمار و نظام سلامت می‌شوند تأخیر در تشخیص و درمان کاندیدیازیس مهاجم معمولاً با نتایج نامطلوب‌تری مانند افزایش طول مدت بستری و مرگ‌ومیر همراه است، (۱, ۱۰, ۱۱). تشخیص کاندیدیازیس تهاجمی همچنان یک چالش اساسی در بیماران بستری در ICU محسوب می‌شود. روش مرسوم و استاندارد یعنی کشت خون حساسیت پایینی دارد و معمولاً چند روز تا حصول نتیجه زمان نیاز دارد، بنابراین از این تست عمدتا برای تایید تشخیص بهره می برند تا شروع درمان. (۱۲-۱۴). روش های غیرکشت مانند β-D-glucan، آنتی‌مانان و PCR حساسیت بیشتری نشان داده‌اند، اما محدودیت‌هایی نظیر هزینه بالا، دسترسی محدود در بسیاری از مراکز، و احتمال بروز نتایج مثبت کاذب، استفاده گسترده از آن‌ها را دشوار ساخته است (۱۳). بنابراین در عمل، تکیه صرف بر ابزارهای آزمایشگاهی برای تصمیم‌گیری بالینی کافی نیست و همین امر ضرورت استفاده از ابزارهای پیش‌بینی بالینی مانند نمره کاندیدا (Candida score) را برجسته می‌سازد (۱۴-۱۶).

نمره کاندیدا ابزاری بالینی برای پیش‌بینی خطر کاندیدیازیس مهاجم در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه است که نخستین بار توسط León و همکاران معرفی شد. این امتیاز بر اساس چهار فاکتور بالینی شامل جراحی اخیر (۱ امتیاز)، سپسیس شدید (۲ امتیاز)، تغذیه وریدی کامل یا TPN (۱ امتیاز) و کولونیزاسیون چندکانونی با کاندیدا (۱ امتیاز) محاسبه می‌شود(۱۵, ۱۷, ۱۸). مجموع امتیاز بالاتر از ۳ نشان‌دهنده خطر بالای ابتلا به کاندیدیازیس مهاجم است و لزوم شروع زودهنگام درمان ضدقارچی را مطرح می‌کند، در حالی‌که امتیاز مساوی یا کمتر از ۳ احتمال پایین‌تری را نشان داده و امکان پایش بدون درمان فوری را فراهم می‌آورد. این ابزار با حساسیت حدود ۸۰٪ و ویژگی نزدیک به ۷۵٪ می‌تواند در کنار شواهد بالینی و آزمایشگاهی به تصمیم‌گیری سریع کمک کند، هرچند در برخی گروه‌های خاص مانند بیماران نوتروپنیک یا مبتلایان به بیماری‌های هماتولوژیک محدودیت دارد (۱۵, ۱۸, ۱۹). با وجود انجام مطالعات متعدد در زمینه‌ی کاندیدیازیس مهاجم، همچنان شکاف‌های قابل‌توجهی در دانش موجود درباره‌ی جنبه‌های تشخیصی و درمانی این بیماری وجود دارد (۲۰). بخش عمده‌ای از پژوهش‌ها تا کنون بر شناسایی عوامل خطر، توصیف الگوهای اپیدمیولوژیک و بررسی گونه‌های غالب کاندیدا متمرکز بوده‌اند، اما شواهد بالینی کافی در خصوص تأثیر درمان ضدقارچی زودهنگام بر اساس ابزارهای پیش‌بینی بالینی مانند نمره کاندیدا در دست نیست (۲۰-۲۲). در واقع، مطالعات پیشین عمدتاً به ارزیابی بیماران با عفونت تأییدشده قارچی پرداخته‌اند، در حالی که داده‌های مرتبط با بیماران در معرض خطر یا در مراحل اولیه کولونیزاسیون محدود است (۱۴, ۲۱). از آنجا که تشخیص قطعی عفونت‌های قارچی تهاجمی معمولاً دشوار و زمان‌بر است و تأخیر در درمان می‌تواند با مرگ‌ومیر بالایی همراه باشد، این مطالعه با هدف، بررسی تأثیر شروع زودهنگام درمان ضدقارچی در بیماران پرخطر بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و تاثیر شروع مداخله درمانی بر اساس شاخص‌های بالینی و نمره کاندیدا بر پیامدها و مرگ‌ومیر بیماران انجام شده است.

روش کار:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی و مقطعی بود که پس از تصویب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی آجا به شماره ۹۶/۵۱۵ در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان امام رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی آجا در شهر تهران انجام شد. در این مطالعه بیمارانی که با تشخیص سپسیس و نمره کاندیدای بالاتر از ۳ در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده بودند و تحت درمان ضد قارچی قرار گرفته بودند، استخراج شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول محاسبه حجم، برابر با ۳۰ بیمار برآورد شد و ملاک تشخیص سپسیس وجود علائم بالینی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) شامل حداقل دو مورد از موارد زیر: دمای غیرطبیعی بدن (بیش از ۳۸ یا کمتر از ۳۶ درجه سانتی‌گراد)، افزایش ضربان قلب بیش از ۹۰ ضربه در دقیقه، افزایش تعداد تنفس بیش از ۲۰ تنفس در دقیقه یا $PaCO_2$ کمتر از ۳۲ میلی‌متر جیوه، و شمارش غیرطبیعی گلبول‌های سفید (بیش از ۱۲,۰۰۰ یا کمتر از ۴,۰۰۰ در میلی‌متر مکعب یا بیش از ۱۰٪ باند سل) توام با کانون عفونی بود. بیمارانی که سابقه بدخیمی‌های خونی، نوتروپنی (تعداد نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میلی‌متر مکعب)، پیوند مغز استخوان یا نقص ایمنی شدید و نیز بیمارانی که اطلاعات بالینی ناقص داشتند کنار گذاشته شدند. پیامد اولیه مطالعه، بررسی ارتباط بین امتیاز کاندیدا اسکور و بروز کاندیدیازیس تهاجمی در بیماران ICU و

جدول1: خلاصه پارامترها و سطوح امتیازدهی نمرهSOFA

Organ system	۱	۲	۳	٤
Respiratory: Pao۲/Fio۲ (mmHg)	<٤٠٠	<۳٠٠	<۲٠٠	<۱٠٠
Hematologic: Platelet count Per µL	<۱٥٠,٠٠٠	<۱٠٠,٠٠٠	<٥٠,٠٠٠	<۲٠,٠٠٠
Hepatic: Bilirubin (mg/dl)	۱.۲ -۱.۹	۲.٠-٥.۹	٦.٠-۱۱.۹	>۱۲.٠
Cardiovascular: Hypotension, MAP (mmHg)	MAP <۷٠	Dopamine ≤ ٥ Or Dobutamine (any dose)	Dopamine > ٥ or Epinephrine or Norepinephrine ≤ ٠.۱	Dopamine > ۱٥ or Epinephrine or Norepinephrine > ٠.۱
Neurologic: Glasgow Coma Score	۱۳-۱٤	۱٠-۱۲	٦-۹	<٦
Renal: Creatinine (mg/dl)	۱.۲-۱.۹	۲.٠-۳.٤	۳.٥-٤.۹	>٥

1. در بخش قلب و عروق نمرهSOFA ، میزان اختلال همودینامیک بیمار بر اساس نیاز به وازوپرسورها سنجیده می‌شود. بر طبق این معیار امتیاز اول در همین بخش بدون نیاز به تزریق وازوپرسور است .
2. رده امتیاز 0 (نشان‌دهنده عملکرد طبیعی ارگان بدون نارسایی) جهت خلاصه‌سازی جدول حذف شده است. در ساختار اصلیSOFA ، امتیاز هر سیستم ارگانی از 0 تا 4 محاسبه می‌شود.

پیامدهـای ثانویـه شـامل بررسـی تأثیـر ایـن امتیـاز بـر تصمیم‌گیـری در شـروع درمـان ضدقارچـی، ارزیابـی میـزان مرگ‌ومیـر بیمارسـتانی و طـول مـدت بسـتری در ICU بودنـد. در ایـن مطالعـه متغیرهایـی ماننـد سـن، جنـس، بیماری‌هـای زمینـه‌ای (دیابـت، نارسـایی کلیـوی، نارسـایی کبـدی، جراحـی اخیـر) و مصـرف داروهـای سـرکوب‌کننده ایمنـی به‌عنـوان عوامـل بالقـوه‌ی مخدوش‌گـر در نظـر گرفتـه شـدند. ایـن متغیرهـا صرفـاً جمـع‌آوری و به‌صـورت توصیفـی (میانگیـن، انحـراف معیـار، فراوانـی و درصـد) گـزارش شـدند. داده‌هـا بـا اسـتفاده از آمـار توصیفـی شـامل جـداول و نمودارهـا ارائـه گردیـد و هیچ‌گونـه تحلیـل مقایسـه‌ای یـا مدل‌سـازی آمـاری بـرای تعدیـل اثـر ایـن عوامـل انجـام نشـد.

اطلاعـات اسـتخراج شـده کـه شـامل اطلاعـات دموگرافیـک، علـت بسـتری در ICU و پارامترهـای بالینـی بـه شـرح زیـر بـود. نمـره کاندیـدا بـرای هـر بیمـار محاسـبه شـد کـه شـامل عواملـی ماننـد سپسـیس شـدید، تغذیـه وریـدی کامـل (TPN)، جراحـی، و کلونیزاسـیون چندکانونـی بـا کاندیـدا بـود. از پرونـده بیمـاران مجموعـه‌ای از داده‌هـای بالینـی کـه نمایانگـر وضعیـت عمومی و سـیر بیمـاری آنـان بودنـد اسـتخراج شـد. بـرای سـنجش شـدت نارسـایی ارگان‌هـا از نمـره SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) اسـتفاده شـد. ایـن شـاخص عملکـرد شـش سیسـتم حیاتـی بـدن شـامل تنفـس، انعقـاد، کبـد، قلـب و عـروق، سیسـتم عصبـی مرکـزی و کلیه‌هـا را بـر اسـاس معیارهـای امتیازدهـی صفـر تـا چهـار ارزیابـی می‌کنـد و مبنـای رایجـی بـرای پایـش وضعیـت بیمـاران بدحـال اسـت. معیارهـای تفصیلـی امتیازدهـی در جـدول شـماره ۱ ارائـه شـده اسـت. نمـره ارزیابـی پیشـرونده نارسـایی ارگان‌هـا (SOFA) در روزهـای اول، سـوم و هفتـم درمـان ضدقارچـی بـرای بررسـی میـزان نارسـایی اندام‌هـا و پیش‌آگهـی بیمـار ثبـت شـد. بـرای تجزیـه و تحلیـل متغیرهـای کمـی بـا اسـتفاده از نـرم افـزار SPSS-۲۱ از تسـت آمـاری تـی زوجـی و بـرای متغیرهـای کیفـی از تسـت هـای آمـاری مربـع کای و فیشـر در سـطح معنـی داری ۹۵٪ اسـتفاده شـد.

یافته‌ها

در ایـن مطالعـه ۳۰ بیمـار بسـتری در بخـش مراقبت‌هـای ویـژه (ICU) بـا تشـخیص سپسـیس و نمـره کاندیـدا اسـکور بالاتـر از ۳ داشـته بودنـد، وارد شـدند. میانگیـن سـنی بیمـاران ۶۲,۰۶ سـال بـود (۶۲,۰۰ سـال بـرای مـردان و ۶۲,۱۰ سـال بـرای زنـان). از نظـر جنسـیتی، ۱۶ نفـر (۵۳,۳٪) مـرد و ۱۴ نفـر (۴۶,۷٪) زن بودنـد. شـایع‌ترین علـت بسـتری در ICU، پنومونـی بـا ۳۳,۳٪ بـود، و جایـگاه دوم سـکته مغـزی بـا ۳۰٪ قـرار داشـت. پـس از آن علـل بسـتری دیگـر بـه ترتیـب شـامل تروما ، خونریـزی داخـل مغـزی (ICH) ، کانسـر پسـتان ، کانسـر تخمـدان و کانسـر کولـون گـزارش شـد. علـل بسـتری در بخـش مراقبـت ویـژه متنـوع بـود. پنومونـی بـا ۱۰ مـورد (۳۳,۳٪) بیشـترین علـت بسـتری را به‌خصـوص در مـردان (۳۷,۵٪) تشـکیل مـی‌داد. حادثـه‌ی عروقـی مغـزی (CVA) دومیـن علـت شـایع بـود کـه ۹ مـورد (۳۰٪) را شـامل می‌شـد و بیشـتر در زنـان (۳۵,۷٪) دیـده شـد. علـت بسـتری در ۵ بیمـار سـرطان (۱۶,۶٪) بـود کـه در زنـان بیشـتر بـود (۲۱,۵٪). تروما نیـز ۴ مـورد (۱۳,۴٪) را شـامل شـد و بیشـتر در مـردان (۱۹٪) بـه وقـوع پیوسـته بـود. خونریـزی داخل‌جمجمـه (ICH) در ۲ مـورد (۶,۷٪) رخ داده بـود.

از نظـر فراوانـی بیمـاری زمینـه ای، دیابـت در ۸ بیمـار (۲۶,۶٪)، فشـارخون بـالا در ۵ بیمـار (۱۶,۶٪)، بیماری‌هـای بافـت همبنـد در ۳ بیمـار (۱۰٪) و نارسـایی قلبـی و عروقـی تنهـا در ۱ بیمـار (۳,۳٪) گـزارش شـد. هیـچ بیمـاری سـابقه نارسـایی مزمـن کلیـه نداشـت. سـابقه مصـرف آنتی‌بیوتیـک در ۹۰ روز گذشـته در ۱۴ بیمـار (۴۶,۶٪) ثبـت شـد و هیـچ بیمـار سـابقه مصـرف داروی‌هـای ضـد قارچـی را نداشـت. مصـرف اسـتروئید سیسـتمیک (حداقـل ۳۰ روز) در ۳ بیمـار (۱۰٪) وجـود داشـت. جراحـی بـزرگ در ۹۰ روز گذشـته در ۲ مـورد (۶,۶٪) صـورت گرفتـه بـود، و تنهـا ۱ بیمـار (۳,۳۴٪) سـابقه شـیمی‌درمانی یـا رادیوتراپـی داشـت. تهویـه مکانیکـی در شـروع یـا حیـن بسـتری بـرای ۱۶ بیمـار (۴۰٪) ضـروری بـود، کـه نشـان‌دهنده شـدت بیمـاری بـود. ایـن نیـاز در زنـان نسـبت بـه مـردان (۴۳,۷۵٪) بیشـتر بـود (۶۴,۳٪). تعبیـه کاتتـر وریـدی مرکـزی (CVC) در ۱۹ بیمـار (۶۳٪) انجـام شـد و بیشـتر در مـردان (۶۸,۷۵٪) نسـبت بـه

جدول 2: تغییر نمرات SOFA score و زیر مقیاس های آن در روز های اول ، سوم و هفتم

روز بستری		بیشترین	کمترین	انحراف استاندار	میانگین	تعداد بیماران
روز اول	SOFA score	19	8	2.62	12.33	30
روز سوم	SOFA score	14	6	2.08	10.70	30
روز هفتم	SOFA score	13	6	2.05	9.7	29

زنان (۵۷,۱۵٪) استفاده شد. نتایج تغییر نمره SOFA به شرح جدول شماره ۲ برآورد شد.

نتایج آزمون تی زوجی نشان داد که نمره SOFA در بیماران دریافت کننده داروهای ضد قارچی کاهش معنی داری پیدا کرد که حاکی از بهبود بالینی تدریجی در بیماران ICU دریافت‌کننده درمان ضدقارچی بود. مقایسه‌های زوجی بین روزهای مختلف به شرح زیر بود:

– روز اول در مقابل روز سوم: کاهش میانگین ۱,۵۳ ± ۱,۶۷ (P<۰,۰۰۱)

– روز اول در مقابل روز هفتم: کاهش میانگین ۲,۹۳ ± ۲,۳۱ (P<۰,۰۰۱)

– روز سوم در مقابل روز هفتم: کاهش میانگین ۱,۵۵ ± ۱,۴۷ (P<۰,۰۰۱)

همچنین تنها یک مورد مرگ‌ومیر در ICU ثبت شد که قبل از شروع درمان ضد قارچی در روز هفتم رخ داد، و به‌طور قابل‌توجهی هیچ مورد مرگ‌ومیر یک ماهه بعد از ترخیص از بخش مراقبت ویژه گزارش نگردید. زمان شروع درمان ضد قارچی از لحظه پذیرش در بخش مراقبت ویژه به‌طور میانه در ۱۶ ساعت (با دامنه بین‌چارکی ۸ تا ۲۴ ساعت) انجام شد. طول مدت بستری در بخش مراقبت ویژه به‌طور میانه ۱۴ روز بود (با دامنه بین‌چارکی ۱۲ تا ۱۶ روز)، درحالی‌که طول کل مدت بستری در بیمارستان ۲۵ روز بود (با دامنه بین‌چارکی ۲۰ تا ۳۰ روز). درمان ضد قارچی به‌خوبی توسط بیماران تحمل شد. در اکثریت قریب‌به‌اتفاق شرکت‌کنندگان (۲۸ نفر از ۳۰)، هیچ عارضه جدی به‌علت درمان ضد قارچی مشاهده نشد. این شامل عدم وقوع افزایش قابل‌توجه آنزیم‌های کبدی، افزایش کراتینین، واکنش‌های انفوزیونی، قطع درمان به دلیل عدم تحمل، نفروتوکسیسیتی یا واکنش‌های آلرژیک بود. تنها در ۲ بیمار افزایش گذرا و خفیف ALT و AST مشاهده شد که این افزایش کمتر از دوبرابر حد طبیعی بود و بدون نیاز به هیچ اقدام خاص خودبه‌خود برطرف گردید.عوارض مشاهده‌شده در بخش مراقبت ویژه بیشتر ناشی از شرایط بستری و بیماری پایه بود، نه از درمان ضد قارچی. شایع‌ترین عوارض شامل اختلالات الکترولیتی خفیف، هیپرگلیسمی استرسی، و دلیریوم خفیف تا متوسط در چند بیمار بود. به‌علاوه، یک مورد پنومونی بیمارستانی مشکوک و یک مورد زخم فشاری درجه یک ثبت شد. از سوی دیگر، عوارض شدید و پرمخاطره ICU مانند عفونت مرتبط با کاتتر وریدی مرکزی (CLAB-SI)، عفونت ادراری مرتبط با سوند ادراری (CAUTI)، یا سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) هیچ یک ثبت نشدند.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه گذشته نگر نشان داد که درمان زودهنگام ضدقارچی در بیماران ICU مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم موجب بهبود قابل‌توجه عملکرد ارگان‌ها می‌شود؛ به‌طوری‌که کاهش پیشرونده در نمرات SOFA پس از شروع درمان مشاهده شده بود. بیشترین کاهش در نمرات SOFA طی ۷۲ ساعت اولیه رخ داد که نشان‌دهنده نقش کلیدی درمان به‌موقع در بازگرداندن عملکرد ارگان‌ها است (۱۱, ۲۳). این نتایج از فرضیه‌ای حمایت می‌کنند که مداخله سریع ضدقارچی در بیماران پرخطر بستری در مراقبت‌های ویژه با نمره کاندیدا بالاتر از ۳ اهمیت حیاتی دارد(۱, ۱۸).

یافته‌های ما با مطالعات قبلی لئون و همکاران (۲۰۰۹)، لروی و همکاران (۲۰۱۱)، چیتلون و همکاران (۲۰۱۹) و دومینگوس و همکاران (۲۰۲۲) همسو بودند؛ آن‌ها نیز گزارش کرده بودند که درمان زودهنگام ضدقارچی در بیماران بدحال غیرنوتروپنیک با کولونیزاسیون کاندیدا، به‌طور معناداری مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد(۱۸, ۲۴–۲۶). علاوه بر این، یافته‌های حاضر نشان داد که نمره کاندیدا در شناسایی بیماران پرخطری که بیشترین سود را از درمان تجربی می‌برند، مؤثر است. به‌کارگیری این امتیاز در کنار شاخص‌های بالینی متداول ICU مانند SOFA و SIRS می‌تواند تصمیم‌گیری درمانی را دقیق‌تر کند(۱۵, ۲۷). این موضوع با مشاهدات اگیمان و استروسکی–زایشنر (۲۰۱۰)، دومینگوس و همکاران (۲۰۲۲)، ویتکار و همکاران (۲۰۲۵) و والنسیا–لدسما (۲۰۲۵) مطابقت دارد. بسیاری از مطالعات نیز تأخیر در درمان کاندیدمی را به‌عنوان عامل افزایش مرگ‌ومیر گزارش کرده‌اند(۲۶, ۲۸–۳۰). با این حال، شواهد موجود یکدست نیستند و تعدادی از مطالعات نتایج متفاوتی ارائه کرده‌اند. در چندین کارآزمایی بالینی و مرور سیستماتیک مشخص شد که استفاده تجربی از داروهای ضدقارچی به‌طور معنی‌داری باعث کاهش مرگ‌ومیر بیماران ICU نمی‌شود(۷, ۱۹, ۳۱). همچنین برخی مطالعات تأکید کرده‌اند که اتکا به شاخص‌هایی مانند نمره کاندیدا برای آغاز درمان ضدقارچی چندان منطقی به

نظـر نمی‌رسـد؛ چـرا کـه چنیـن رویکـردی ممکـن اسـت منجـر بـه تجویـز بی‌رویـه داروهایـی شـود کـه هـم هزینه‌هـای بالایـی بـر سیسـتم درمانـی تحمیـل می‌کننـد و هـم خطـر بـروز مقاومـت دارویـی در آینـده را افزایـش می‌دهنـد(۳۲). از ایـن‌رو، محققـان پیشـنهاد می‌کننـد تصمیم‌گیـری بالینـی در ایـن زمینـه بایـد بـر پایـه ترکیبـی از شـواهد میکروبیولوژیـک معتبـر، ارزیابـی دقیـق وضعیـت بالینـی بیمـار و اسـتفاده از روش‌هـای تشـخیصی مکمـل باشـد، نـه صرفـاً یـک معیـار پیش‌بینی‌کننـده منفـرد(۱۳, ۱۵, ۳۳).

از نظـر بالینـی، نتایـج مطالعـه مـا تأکیـد می‌کنـد کـه اسـتفاده از نمـره کاندیـدا می‌توانـد ابـزاری ارزشـمند در کنـار ارزیابی‌هـای بالینـی و آزمایشـگاهی باشـد. ایـن پیـام بـا توصیه‌هـای گایدلاین‌هـای بین‌المللـی ماننـد (IDSA ۲۰۱۶ وEORTC/MSGERC)همسـو اسـت کـه بـر ضـرورت شناسـایی بیمـاران پرخطـر و آغـاز درمـان هدفمنـد تأکیـد کرده‌انـد، در حالـی کـه مصـرف غیرضـروری داروهـای ضدقارچـی را پرهیـز داده‌انـد(۳۴). نقـاط قـوت ایـن مطالعـه شـامل اسـتفاده از شـاخص معتبـر SOFA بـرای ارزیابـی عملکـرد اندام‌هـا و ثبـت دقیـق زمـان شـروع درمـان بـود. بـا ایـن حـال، محدودیت‌هایـی نیـز وجـود داشـت. حجـم نمونـه نسـبتاً کـم و اجـرای مطالعـه در یـک مرکـز واحـد تعمیم‌پذیـری نتایـج را کاهـش می‌دهـد. عـلاوه بـر ایـن، تنهـا داروی عمدتـاً تجویـز شـده کاسـپوفونژین بـود و مقایسـه بیـن داروهـای مختلـف ضدکاندیـدا انجـام نشـد. الگوهـای مقاومـت میکروبـی نیـز بررسـی نگردیدنـد، در حالـی کـه می‌تواننـد اثـر چشـمگیری بـر پیامدهـا داشـته باشـند. همچنیـن، بیماری‌هـای زمینـه‌ای نظیـر دیابـت، پرفشـاری خـون و بدخیمـی به‌طـور کامـل در تحلیـل چندعاملـی لحـاظ نشـدند.

بـرای تقویـت شـواهد و طراحـی پروتکل‌هـای درمانـی کارآمدتـر، مطالعـات آینـده بایـد چندمرکـزی و بـا حجـم نمونـه بزرگ‌تـر باشـند. ایـن تحقیقـات بایـد تأثیـر اختصاصـی کلاس‌هـای مختلـف دارویـی (آزول‌هـا در برابـر اکینوکاندین‌هـا) و نقـش الگوهـای مقاومـت قارچـی را ارزیابـی کننـد. عـلاوه بـر پیامدهـای کوتاه‌مـدت، بررسـی بقـاء طولانی‌مـدت، کیفیـت بازتوانـی عملکـرد اندام‌هـا و بـروز عـوارض دارویـی ضـروری اسـت. همچنیـن، ورود روش‌هـای نویـن تشـخیصی ماننـد PCR، T۲ Candida، بیومارکرهـای سـرمی و حتـی مدل‌هـای پیش‌بینـی مبتنـی بـر هـوش مصنوعـی می‌توانـد امـکان شناسـایی زودهنـگام بیمـاران پرخطـر را فراهـم سـازد و دقـت تصمیم‌گیـری درمانـی را افزایـش دهـد.

References

1.Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, 3rd, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):20.
2.McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2021;35(2):389–413.
3.Kim JS, Cha H, Bahn YS. Comprehensive Overview of Candida auris: An Emerging Multidrug-Resistant Fungal Pathogen. J Microbiol Biotechnol. 2024;34(7):1365–75.
4.Arastehfar A, Yazdanpanah S, Bakhtiari M, Fang W, Pan W, Mahmoudi S, et al. Epidemiology of candidemia in Shiraz, southern Iran: A prospective multicenter study (2016-2018). Med Mycol. 2021;59(5):422–30.
5.Sathi FA, Alam MM, Haque N, Khan MJA, Mamun AA, Hossain T, et al. An Alarming Rise of Candidemia Caused by Non-Albicans Candida Species in Intensive Care Unit in Mymensingh, Bangladesh. Mymensingh Med J. 2024;33(3):671–6.
6.Chastain DB, White BP, Tu PJ, Chan S, Jackson BT, Kubbs KA, et al. Candidemia in Adult Patients in the ICU: A Reappraisal of Susceptibility Testing and Antifungal Therapy. Ann Pharmacother. 2024;58(3):305–21.
7.Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. Intensive Care Med. 2020;46(11):2001–14.
8.Ghazi S, Rafei R, Osman M, El Safadi D, Mallat H, Papon N, et al. The epidemiology of Candida species in the Middle East and North Africa. J Mycol Med. 2019;29(3):245–52.
9.Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in Candida albicans and Beyond. Chem Rev. 2021;121(6):3390–411.
10.Bartalucci C, Giacobbe DR, Vena A, Bassetti M. Empirical Therapy for Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients. Current Fungal Infection Reports. 2024;18(2):136–45.
11.Zou ZY, Sun KJ, Fu G, Huang JJ, Yang ZJ, Zhou ZP, et al. Impact of early empirical antifungal therapy on prognosis of sepsis patients with positive yeast culture: A retrospective study from the MIMIC-IV database. Front Microbiol. 2022;13:1047889.
12.Camp I, Spettel K, Willinger B. Molecular Methods for the Diagnosis of Invasive Candidiasis. J Fungi (Basel). 2020;6(3).
13.Alves J, Alonso-Tarrés C, Rello J. How to Identify Invasive Candidemia in ICU—A Narrative Review. Antibiotics. 2022;11(12):1804.
14.Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. J Biomed Sci. 2023;30(1):42.
15.Siswanto JE, Milda, Patriani D, Daniswara BA, Pamungkas CAS. The accuracy of the Candida Score(®) in predicting the likelihood of fungal sepsis in newborns. Ann Med. 2025;57(1):2548022.
16.Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1256158.
17.Juneja D, Jain R, Singh O, Borah AK. Candida Score: a Predictor of Mortality in Patients with Candidemia. J Assoc Physicians India. 2022;70(2):11–2.
18.León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. Critical Care Medicine. 2009;37(5):1624–33.
19.Schroeder JA, Wilson CM, Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2025;39(1):93–119.
20.Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves-Bradley DC, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. J Antimicrob Chemother. 2023;78(7):1569–85.
21.Zhang J, Cheng W, Li D, Chen J, Zhao G,

Wang H, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Invasive Candidiasis in Intensive Care Unit Patients by Incorporating Clinical Risk Factors and Lymphocyte Subtyping. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:829066.
22.Mustafayev K, Kuşkucu MA, Akkoç-Mustafayev FN, Ürkmez S, Mete B, Aygün G. Early Diagnosis of Candidemia in the Intensive Care Unit by Clinical and Molecular Methods: A Prospective Observational Study. Infect Dis Clin Microbiol. 2024;6(4):306–19.
23.Mouratidou C, Tsakiri K, Dourliou V, Marneri A, Stougianni M, Pavlidis E. Early-Onset Candidemia in Adult Intensive Care Units. Diagnostics. 2025;15(11):1402.
24.Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Intensive Care. 2011;1(1):50.
25.Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, Cassir N, Leone M. Choosing the Right Antifungal Agent in ICU Patients. Adv Ther. 2019;36(12):3308–20.
26.Domingos EL, Vilhena RO, Santos J, Fachi MM, Böger B, Adam LM, et al. Comparative efficacy and safety of systemic antifungal agents for candidemia: a systematic review with network meta-analysis and multicriteria acceptability analyses. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(2):106614.
27.Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023;21(8):891–900.
28.Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. Curr Opin Crit Care. 2010;16(5):465–9.
29.Vazquez JA, Whitaker L, Zubovskaia A. Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit: Where Are We Now? Journal of Fungi. 2025;11(4):258.
30.Valencia-Ledezma OE, Reyes-Montes MdR, Acosta-Altamirano G, Frías-De-León MG, García-Salazar E, Duarte-Escalante E, et al. Invasive Candidiasis Coinfection in Patients with Severe COVID-19 Disease: Scoping Review. Pathogens. 2025;14(5):466.
31.Tang Y, Hu W, Jiang S, Xie M, Zhu W, Zhang L, et al. Effect of empirical antifungal treatment on mortality in non-neutropenic critically ill patients: a propensity-matched retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(12):1421–32.
32.Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms. Curr Opin Microbiol. 2023;71:102237.
33.Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. Crit Care. 2011;15(5):R249.
34.Bassetti M, Azoulay E, Kullberg B-J, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. Clinical Infectious Diseases. 2021;72(Supplement_2):S121–S7.