



Yoğun Bakımda Kandidemi Gelişen İki Olguda Anidulafungin Deneyimi

Anidulafungin Experience in Two Patients Developed Candidemia in Intensive Care

Hüsnü PULLUKÇU¹, Dilek Yeşim METİN², Mehmet Sezai TAŞBAKAN³

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, University of Ege, Izmir, Turkey

ÖZET

Yoğun bakım hastalarında gelişen fungal infeksiyonlar mortalite ve morbiditesinin yüksekliği nedeniyle her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Bu infeksiyonlar içerisinde en sık rastlanan patojenler, kandida türleridir. Güncel rehberlerde bu infeksiyonların tedavisi ve ekinokandin kullanımı tartışılmaktadır. Bu makalede, altta yatan hastalıkları nedeniyle yoğun bakımda yatmakta olan ve kandidemi gelişen iki hastanın anidulafungin ile tedavisi irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, Yoğun bakım, Fungal infeksiyon, Anidulafungin.

Geliş Tarihi: 28/09/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 15/10/2012

ABSTRACT

Developing fungal infections in intensive care unit patients due to the high morbidity and mortality, is becoming more important with each passing day. Candida species are the most common pathogens in these infections. The treatment of these infections and use echinocandin are discussed in current guidelines. In this article we evaluated outcomes of two cases of candidemia treated with anidulafungin in the intensive care unit of our setting.

Key Words: Candidemia, Intensive care unit, Fungal infections, Anidulafungin.

Received: 28/09/2012 • Accepted: 15/10/2012



GİRİŞ

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavilerinde zorlanmaktayken, mortalite ve morbiditesi yüksek olan fungal infeksiyonlar da yoğun bakım ünitelerinde giderek artan oranlarda saptanmaktadır (1). Yoğun bakım ünitesinde kandida infeksiyonu sıklığı "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sisteminde %31 oranında saptanırken, ülkemizde yapılan çalışmalarda %5-12 oranında bildirilmektedir (1). Malignite, organ yetmezlikleri gibi hastalıklarda tedavi olanaklarındaki gelişmeler nedeniyle yaşam sürelerinin uzaması, daha geniş cerrahi prosedürlerin uygulanması, immünsüpresif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu artışın en önemli sebeplerindendir.

Bu makalede altta yatan hastalıkları nedeniyle yoğun bakımda takip edilmekte olan ve invaziv kandida infeksiyonu gelişen iki hastanın tedavisi irdelenmiştir.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Kırk beş yaşında kadın hasta, Söke'de yaşıyor, kot fabrikasında işçi olarak çalışıyor. Anamnezinde 2002 yılında miyastenia gravis ve timik karsinom saptandığı, 2006 yılında bu hastalığına bağlı akciğer metastazı nedeniyle sağ lobektomi yapıldığı ve üzerine kemoterapi aldığı öğreniliyor. Daha sonra 2007 yılında radyoterapi verilen hastaya 2010 yılında nüks nedeniyle tekrar kemoterapi başlanmış. Hasta öksürük, balgam çıkarma, ağızda yara ve yüksek ateş nedeniyle başvuruyor. Pnömoni ön tanısıyla yatırılan hastanın muayenesinde vücudunda nodüler lezyonlar (Resim 1) ve ağızda beyaz, invaziv plak saptanmış (Resim 2). Ağızdaki lezyonlarından kültür alındıktan sonra, hastaya seftriakson (1 g 2 x 1), klaritromisin (500 falokon 2 x 1) başlanmış. İki gün sonra ateşi düşmeyince seftriakson sonlandırılıp, piperasilin-tazobaktamaya geçilmiş. Ağızdaki lezyon için mikostatin süspansiyon verilmiş. Konsülte edilen hastaya ek olarak invaziv lezyonları nedeniyle flukonazol başlandı. İki gün sonrasında genel durumu bozulan ve hipotansiyon gelişen hasta ikinci basamak solunumsal yoğun bakım ünitesine alındı. Ağızdan alınan sürüntüde ve kan kültüründe *Candida albicans* üredi. İdrar, vajinal sürüntü



Resim 1. Olgu 1'de vücutta nodüler lezyonlar.



Resim 2. Olgu 1'de ağızda kandida lezyonu.

kültürlerinde etken üremedi. Göz dibi muayenesi normal bulundu. Flukonazol altında genel durumu bozulduğu için anidulafungin (200 mg yükleme, 100 mg/gün idame) tedavisine geçildi. İkinci günden itibaren genel durumu düzelmeye başlayan hasta servise alındı. Birinci haftada ağızdaki lezyonları düzeldi, yutma güçlüğü geçti. Kontrol kültürlerinde üreme olmadı. Tedavi, son pozitif kültürden sonra iki hafta daha sürdürülerek sonlandırıldı. Hasta şifayla taburcu edildi.

Olgu 2

Elli beş yaşında kadın hasta, İzmir'de yaşıyor, emekli. Öz geçmişinde dört yıldır diyabet nedeni-

le oral antidiyabetik kullanması dışında özellik yok. Karın ağrısı, bulantı şikayetleriyle acil servise başvuran hastanın burada yapılan tetkikleri sonucunda kolon kanseri olduğu tespit ediliyor. Metastazi saptanmayan hasta opere edilerek yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Ameliyattan beş gün sonra ateş yüksekliği, hipotansiyon, solunum sıkıntısı gelişen hasta solunumsal yoğun bakım ünitesine alındı. Ampirik olarak karbapenem başlanan hastanın tedavinin üçüncü gününde kan kültüründe *Candida glabrata* üremesi saptandı. Üre kreatinin değerleri de yüksek bulunan hastaya anidulafungin (200 mg yükleme dozu sonrası 100 mg/gün) tedavisi başlandı. Antifungal tedavinin ikinci gününden itibaren ateş kontrolü sağlandı. Üçüncü gün hasta servise alındı. Tedavi, pozitif son kan kültüründen sonra 14 güne tamamlandı.

TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında gelişen fungal infeksiyonlar mortalite ve morbiditesinin yüksekliği nedeniyle her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Bu infeksiyonlar içerisinde en sık rastlanan etkenler, kandida türleridir. Ülkemizden yapılmış çalışmalar irdelendiğinde, kandidaların hastane kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonları içerisinde üçüncü-beşinci sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir (2). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda invaziv kandida infeksiyonlarının neden olduğu hastane kökenli infeksiyonların başında kandidemi ve üriner sistem infeksiyonları gelmektedir. Bu infeksiyonların tedavisinde dönem dönem güçlüklerle karşılaşmaktadır. Özellikle geç tedavi başlanan olgularda kandideminin mortalitesi yükselmektedir. Bu nedenle her yoğun bakım ünitesi kendi verilerini değerlendirmeli, ampirik tedavilere bu verilere göre başlamalıdır.

Bizim kandidemi olgularımız gözden geçirildiğinde, etkenlerinin en başında *C. albicans* gelmekte bunu *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *C. glabrata* izlemektedir (3). Yine Ege Bölgesinden yapılan bir çalışmada, kandidemi olgularında *C. albicans*'ı *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izlemektedir (4). Bizim olgularımızdan birinde *C. albicans*, diğesinde *C. glabrata* izole edilmiştir.

Kandidemi için risk faktörleri arasında yoğun bakımda kalma süresi, geniş spektrumlu antibiyo-

tik kullanımı, hemodiyaliz, santral venöz kateterler, şok, gastrointestinal hastalık, total parenteral beslenme, gastrointestinal perforasyon ya da cerrahi, pankreatit, mekanik ventilasyon, birden çok kan transfüzyonu ve kandida türleriyle kolonizasyon sayılabilir (4,5). Bizim olgularımızda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, parenteral nütrisyon ve intraabdominal girişim gibi risk faktörleri mevcuttu.

Hastaların takibi sırasında kan kültürleri, beta-glukan testi, kandida kolonizasyonu gibi yöntemlerin kullanılması gündemdedir (1). Özellikle kandidemi erken dönemde düşünülmeli ve ampirik tedaviye erken başlanmalıdır. Etken üretilebilirse tedavi modifikasyonu gözden geçirilmelidir. Kullanılabilecek antifungal ilaçlar birçok rehberde özetlenmektedir. Kısaca göz atacak olursak; IDSA kandidemi rehberinde nütropenik olmayan hastaların tedavisinde flukonazol [800 mg yükleme (12 mg/kg) dozunu takiben 400 mg (6 mg/kg)/gün], kaspofungin (70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg), mikafungin (100 mg/gün) ve anidulafungin (200 mg yükleme dozunu takiben 100 mg/gün) önerilmektedir (6). Bu antifungal ilaçlar birçok hastanın tedavisinde ilk sıralarda önerilmektedir. Yine bu rehberde durumu iyi, infeksiyonu ağır olmayan ve önceden azol almamış olan hastalarda flukonazol, ancak orta-ciddi infeksiyonlarda ekinokandin kullanımı AIII düzeyindedir. Ekinokandinle tedaviye başlandıktan sonra flukonazole duyarlı olduğu bilinen bir köken izole edilirse (örn. *C. albicans*) flukonazole geçilebilir (AII). Ayrıca, *C. glabrata* ile oluşan infeksiyonlarda ekinokandin tercih edilmelidir, önerisi bulunmaktadır.

Birinci olgumuzda kandidaya bağlı lezyonlar görülmesi üzerine flukonazol tedavisi başlanmış ancak hem ateş kontrolü hem de lezyonlar açısından bir klinik gerileme sağlanamamıştır. Bunun üzerine ilaç etkileşimi az olan ve *C. albicans* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde flukonazole üstünlüğü gösterilmiş tek ekinokandin olan anidulafungine geçilmiştir (7). Rebolı'nın bu çalışmasında *C. albicans*'ın etken olduğu 123 kandidemili hastada flukonazolle anidulafungin karşılaştırılmış, tedavi sonunda başarı sırasıyla %60.2'ye karşı %75.6 olarak bildirilmiştir. Yine Messer ve arkadaşlarının çalışmasında anidulafunginin *C. albicans* için fluko-



nazolden daha düşük minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (8).

İkinci olgumuzda ise cerrahi girişim sonrası ateş yüksekliği gelişmiş ve kandidemi saptanmıştır. Hastanın genel durum bozukluğu ve hipotansiyonu olması nedeniyle kandidalara en etkili ilaçlar arasından ekinokandin kullanılması planlanmıştır. Daha sonra üreyen etkenin *C. glabrata* olması da bu yaklaşımın daha doğru olduğu kanaatini kuvvetlendirmektedir. Yine IDSA'nın önerileri arasında bu tür hastalarda ekinokandin kullanımı AII düzeyinde önerilmektedir. EFISG (the ESCMID Fungal Infection Study Group)'nin 2011 yılı Mayıs ayında Milan'da düzenlediği toplantıda kandidemi olgularında ekinokandinleri AI düzeyinde, vorikonazolün BI düzeyinde, flukonazolün CI düzeyinde önerildiğini görmekteyiz (9).

Kandidemi olgularının yönetimi sırasında güçlükler yaşamaktayız. Bu olguların tanılarının konulması, tedavilerinin planlanması multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Sonuç olarak; bu olguların tedavisinin planlanmasında tür tayininin önemli olduğunu, başlangıç tedavisinin ekinokandinle olması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Süzer BE, Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:121-8.
2. Pullukçu H. Hastane kökenli kan akımı enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Dergisi Hastane Enfeksiyonları Özel Sayısı*, 2010;3:38-9.
3. Doğanay-Oflazoğlu B, Metin DY. EÜTF'de üç yıllık dönemde kan kültürlerinden soyutlanan mantarların tür düzeyinde dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi*.
4. Yapar N, Pullukcu H, Avkan Oguz V, Sayin Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011;49:26-31.
5. Pullukçu H. Kandidemi. *BAMÇAG Ocak 2011 Bülteni* (www.bamcag.org).
6. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*.
7. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
8. Messer SA, Jones RN, Moet GJ, Kirby JT, Castanheira M. Potency of Anidulafungin Compared to Nine Other Antifungal Agents Tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: Results from the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008). *J Clin Microbiol* 2010;48:2984-7.
9. *ESCMID Diagnostic and management guideline for Candida diseases 2011. ESCMID educational workshop 16. (EFISG), Milan 2011.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Hüsnu PULLUKÇU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bornova, İzmir-Türkiye
E-posta: husnup@yahoo.com

