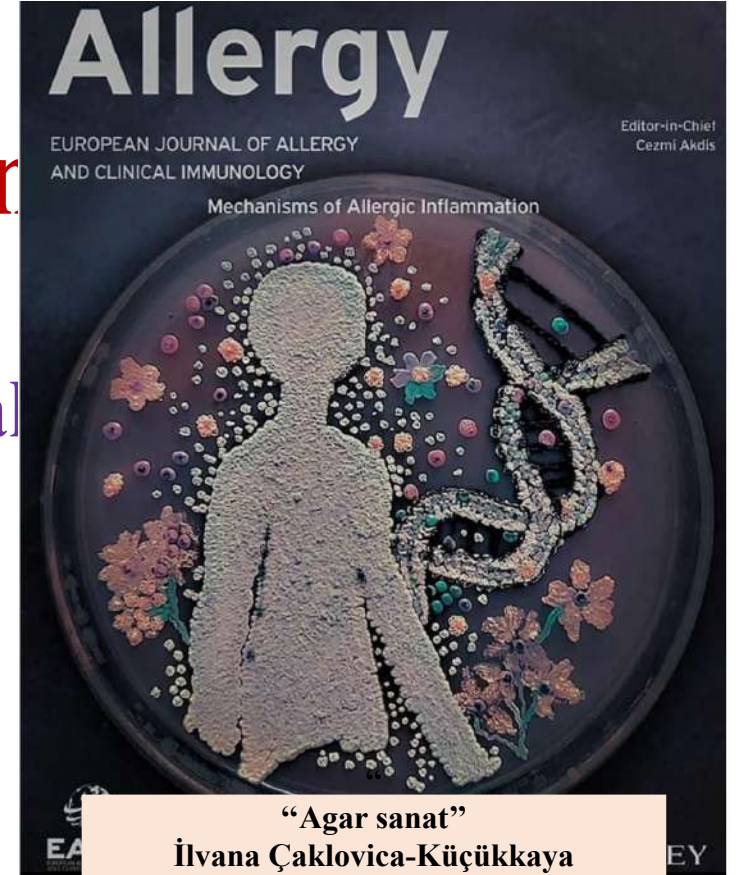


# Solunum Örneklerinde Karan

Ne yapıyoruz? Ne yapal

**Dr. Gülşah Tunçer**



**Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

# Solunum Örnekleri Nasıl İncelenir?

- Uygun şekilde alınmış solunum örneğinin Gram boyamalı mikroskopik incelemesi;
  - Hızlı sonuç
  - Düşük maliyet
  - Uygunsuz antibiyotik kullanılmasının ve antimikrobiyal direncin gelişiminin önlenmesini sağlar
- Yassı epitel ve PNL hücreleri; 10× objektifle en az 10 alan incelenerek değerlendirilir !!



Barlett skorlama yöntemi		
Hücre tipi ve sayısı/10x objektif		Skor
PNL	< 10	0
	10-25	+1
	>25	+2
Mukus varlığı		+1
Epitel hücreleri	10-25	-1
	>25	-2

Toplam skor 0'dan büyükse ise örnek incelemeye alınır

Gram boyamasında; 10× objektifle her sahada ortalama <10 epitel hücresi, >25 PNL görülen örnekler iyi kalitededir

## Üst solunum yolu infeksiyonlarında olası etkenler

Hastalık	Bakteri	Virus	Mantar	Parazit
<b>Akut farenjit</b>	<i>A</i> grubu beta hemolitik streptokok, <i>C</i> ve <i>G</i> grubu beta hemolitik streptokoklar, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> (Lemierre hastalığı), <i>Francisella tularensis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>C. diphtheriae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i>	Rhinovirus, Coronavirus Adenovirus, HIV, Parainfluenza ve influenza virüsleri CMV, EBV, HSV, Coxsackievirus tip A ve diğer enterovirüsler,	<p><b>Solunum sisteminin mantar tutulumları genellikle dış kulak yolunun, dış etlerinin, sinüslerin kronik infeksiyonları ve akciğerlerin bazen de plevral boşluğun invazyonu şeklindedir</b></p>	
<b>Larenjit</b> <b>Laringotrakeobronşit</b>	<i>B. pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i> <i>C. diphtheriae</i>	Parainfluenza virus tip 1-4 (en sık), Influenza virus, Rhinovirus Adenovirus, RSV		
<b>Epiglotit</b>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Parainfluenza viruslar, Adenovirus, RSV		
<b>Trakeobronşit</b>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Coronavirus, Adenovirus, Parainfluenza ve influenza virüsleri		
<b>Otitis media</b>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , Viridans grup streptokoklar, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , diğer Gram-negatif basiller, <i>Alloicoccus otitis</i> , <i>Bordetella trematum</i> , <i>Turicella otitidis</i>	RSV, Human metapneumovirus		
<b>Otitis eksterna</b>	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , Anaeroplara	Herpesvirus	<i>Aspergillus</i> spp. <b><i>Candida albicans</i></b>	
<b>Primer atrofik rinit-rinoskleroma</b>	<i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>			
<b>Stafilokok taşıyıcılığı</b>	<i>S. aureus</i> (MRSA)			
<b>Akut sinüzit</b>	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	RSV, Human metapneumovirus, Parainfluenza ve influenza virüsleri, Adenovirus	<i>Aspergillus</i> spp. Dematisiyöz (pigmentli) mantarlar ( <i>Alternaria</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Exophiala</i> spp.) <i>Fusarium</i> spp. <i>Mucorales</i> , <i>Rhizopus</i> ve diğer türler	
<b>Hastane kaynaklı sinüzit</b>	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i>			
<b>Kronik sinüzit</b>	Akut sinüzit etkenleri, fakültatif aerop Gram-negatif basiller, anaeroplara ( <i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> spp., diğer fakültatif anaerop basiller)			
<b>Gingivitis, stomatit</b>	Stafilokoklar, <i>S. pyogenes</i> , spiroketler, <i>Prevotella</i> spp, <i>Porphyromonas</i> spp <i>Actinobacillus</i> spp	HSV	Blastomyces dermatitidis, <b><i>Candida</i></b> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Geotrichum candidum</i> , <i>Histoplasma capsulatu</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>P. marneffeii</i>	<i>Entamoeba gingivalis</i> , <i>Trichomonas tenax</i>
<b>Parotit</b>	Stafilokoklar, <i>S. pyogenes</i> , viridans grup streptokoklar, <i>Enterobacterales</i> , diğer Gram-negatif basiller anaeroplara		Kabakulak, Parainfluenza ve influenza virüsleri, Enterovirüsler, EBV, CMV	
<b>Peritonsiller apse</b>	<i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> <i>S. pyogenes</i> , <i>S. anginosus</i> grup, <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>			

## Alt solunum yolu infeksiyonlarında olası etkenler

Hastalık	Bakteri	Virus	Mantar	Parazit
<b>Bronşiyolit</b>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>			
<b>Bronşit</b>	<i>H. influenzae, H. parainfluenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Neisseria spp. Klebsiella spp. Pseudomonas spp., Zorunlu aerop Gram-negatif basiller, C. pneumoniae, M. pneumoniae, Bordetella pertussis</i>	İnfluenza virus tip A ve B Parainfluenza virus tip 1-4, RSV, Adenovirus Human metapneumovirus Coronavirus		<i>Paragonimus spp.</i>
<b>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi</b>	<i>H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa, M. pneumoniae, C. pneumoniae, S. aureus</i>	İnfluenza virus tip A ve B, RSV, Adenovirus Rhinovirus Human metapneumovirus, Human bocavirus		
<b>Pnömoni (toplum kaynaklı)</b>	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, K. pneumoniae, Enterobacterales, P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, Legionella pneumophila, Legionella spp., Oral anaeroplara (aspirasyon) N. meningitidis, M. catarrhalis, M. pneumoniae, Yersinia pestis, Bacillus anthracis, Francisella tularensis, Pseudomonas pseudomallei, C. pneumoniae, C. psittaci</i>	RSV İnfluenza virus tip A ve B, Adenovirus Parainfluenza virus tip 1-3 Human metapneumovirus Coronavirus	<i>Blastomyces dermatitidis, C. immitis/ posadasii, H. capsulatum</i>	<i>Echinococcus spp., Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Toxocara spp., Paragonimus sp., Plasmodium falciparum, Filaryal nematodlar, Schistosoma spp.</i>
<b>Pnömoni (hastane kaynaklı)</b>	<i>P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter spp., S. marcescens, B. cepacia, Acinetobacter spp., S. maltophilia, S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae, Miks anaerop bakteri, Legionella spp.</i>		<i>Aspergillus spp., Candida spp.</i>	
<b>Pnömoni (immün yetmezlik)</b>	<i>Enterobacterales, Pseudomonas spp., S. aureus, S. pneumoniae, Nocardia spp., Legionella spp.</i>	HSV VZV CMV	<i>Aspergillus spp., C. neoformans, Candida spp., Fusarium spp., Mucorales, P. marneffeii, P. jirovecii, Scedosporium apiospermum, Trichosporon spp.</i>	<i>S. stercoralis, Toxoplasma gondii</i>
<b>Aspirasyon pnömonisi</b>	<i>Peptostreptococcus spp., Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas asaccharolytica, Prevotella melaninogenica, Enterobacterales Pseudomonas spp. ve hastane kaynaklı pnömoni etkenleri</i>			<i>Echinococcus spp.</i>
<b>Akciğer apsisi</b>	<i>Peptostreptococcus spp., F. nucleatum, P. melaninogenica, Bacteroides fragilis grup, S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, S. pneumoniae</i>			<i>Echinococcus spp., Entamoeba histolytica</i>
<b>Plevral boşluk infeksiyonları</b>	<i>S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae, Streptococcus anginosus, Enterobacterales, P. aeruginosa, Nocardia, Legionella spp.</i>		<i>Aspergillus spp., P. dermatitidis, Candida spp., C. immitis / posadasii, Fusarium spp., Mucorales, H. capsulatum, P. marneffeii, P. jirovecii, S. apiospermum, Trichosporon spp.</i>	<i>Echinococcus spp., Entamoeba histolytica</i>

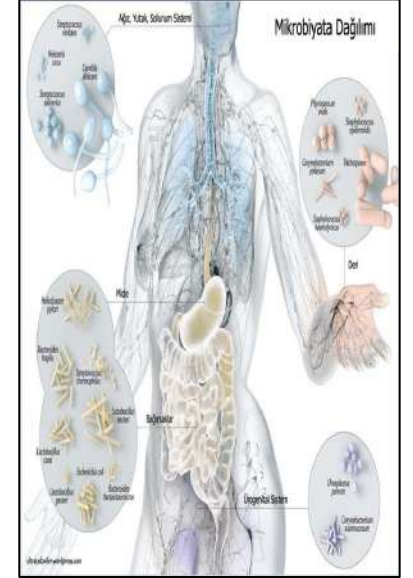
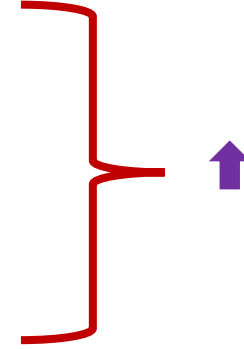


**Candida spp.**

**Candida spp.**, e demik mikoz etkenleri

# Pulmoner Kandidiyaz

- **Fungal pnömoni insidansı;**
  - İmmünoşüpresif ilaçların artan kullanımını
  - Uygunsuz antibiyotik kullanımını
  - Yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi
  - İmmünoşüprese hastaların sağkalımlarının artması



- *Candida* türleri **normal floranın bir üyesi** olarak oral kavite, gastrointestinal kanal, deri, genitoüriner kanal ve hatta solunum yollarında bulunabilen fırsatçı mantarlardır

# Pulmoner Kandidiyaz

- İnvazif kandidiyaz, fungal infeksiyonların üçte ikisinden fazlasını oluşturmasına karşın, **nadiren** *Candida* pnömonisi olarak kendini gösterir
- İnvazif kandidiyaz terimi **iki farklı** durumu tanımlar:

## Kandidemi

Kan kültüründe *Candida* spp. üremesidir

## Disemine kandidiyaz

Normal olarak steril ve birbirine komşu olmayan bölgelerden kültür veya histopatolojiyle invazyonun gösterilmesidir

# Pulmoner Kandidiyaz

- *Candida* türleri deri ve mukozaları tutan yüzeysel infeksiyonlardan yaşamı tehdit eden invazif infeksiyonlara neden olur
- Solunum örneklerinden izole edilebilir ve genellikle kolonizasyon olarak kabul edilir
- **Teşhisi için yaygın, standardize edilmiş testler, spesifik klinik ve radyolojik bulguları olmadığı için zor**
- *Candida* pnömonisi → İmmün sistemde ciddi bir baskılanmaya işaret etmekte

Bununla birlikte;

- YBÜ hastaları
- Operasyon sonrası dönemde olan hastalar
- Diyabetes mellitus
- Alkol bağımlıları
- Kronik akciğer parankim hasarı olan hastalarda

# Epidemiyoloji

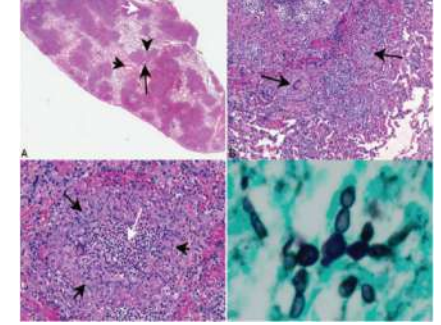
- Tanıya ilişkin klinik veriler büyük ölçüde anekdot niteliğindedir ve çalışmaların çoğu otopsi bulgularına dayanmaktadır
- *Candida* pnömonisinin **gerçek insidansı %0.23 ila %0.4** arasında değişmektedir
  - Bununla birlikte bu çalışmalar, muhtemelen seçim yanlılığını yansıtan yüksek risk gruplarında yapılmıştır
  - Gerçek insidans, bildirilenden çok daha az olabilir
  - Bu da *Candida* pnömonisi varlığını daha da tartışmalı hale getirir

**Belirtilen tüm çalışmalarda solunum örneklerinde (BAL ve balgam) *Candida* izolasyonunun yüksek insidansına (%40-56) rağmen, gerçek *Candida* pnömonisi nadir bir klinik tablo olmaya devam etmektedir**

- *Candida*, sadece 5 hastada (%0.7) pnömoni etkeni olarak tanımlanmış
- Beş hastadan sadece 1'i immünokompetanmış



# Patogenez



- **Kolonizasyon**, invazif infeksiyonların ön koşuludur !
- *Candida* pnömonilerinin patogenezinde iki farklı yol;
  1. Kolonize olmuş *Candida*'ları içeren **orofarinks içeriğinin aspirasyonu (primer pnömoni) -- nadir**
  2. **Hematojen yolla** yayılan *Candida*'ların akciğerde ve aynı zamanda diğer birçok organda lezyonlar oluşturması -- **daha sık**
- Kanser hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında;
  - Primer *Candida* pnömonisi vakaların %1'inden azında
  - Akciğer patolojisi ► **mayaları içeren lökositlerle birlikte damarların bulunduğu nekrotizan vaskülit lezyonları**
- Mononükleer fagositler ve nötrofiller genel olarak *Candida* spp.'ye karşı savunmada yer alan en önemli hücrelerdir

# Klinik Seyir



- Çeşitli klinik prezentasyonları vardır. Spesifik değildir!
- Belirti ve bulgular; öksürük, ateş, nefes darlığı ve hemoptizidir
- Nötropenisi olan birçok hastada başvuru semptomu olarak sadece ateş görülebilir
- Plevra tutulumu olursa göğüs ağrısı olabilir
- Disemine hastalığı olanlarda deri lezyonları, endoftalmi ve karaciğerde metastatik odaklar saptanabilir

# Klinik Seyir

- Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki invazif fungal infeksiyonların tanımlarında kullanılan uzlaşma raporuna göre;
- **Kanıtlanmış pulmoner kandidiyaz için histopatolojik tanı veya steril bölgeden alınan örnekte üreme olması gereklidir**
- Pulmoner kandidiyaz için dışlama veya radyolojik tanı veya plevral sıvıda **Klinikte tanı koymak için veya dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır**



**Yüksek Olası (probable) pulmoner kandidiyaz;**

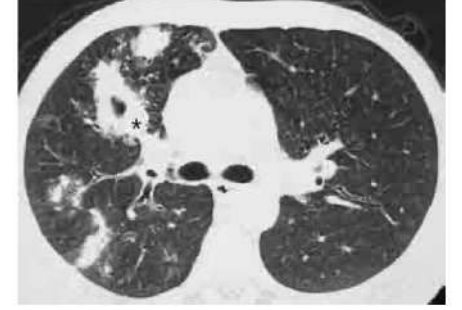
**Konak faktörü + Klinik kriter + Mikrobiyolojik kriter**

spp. üremesi + alt solunum yoluyla ilgili bir major (veya iki minor) klinik bulgu varlığı

**Konak faktörü + Klinik kriter veya Mikrobiyolojik kriter**

yokluğunda iki farklı idrar kültüründe *Candida* spp. üremesi **veya** alt solunum yoluyla ilgili bir major (veya iki minor) klinik bulgu varlığı

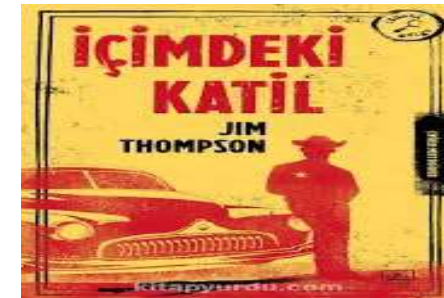
# Radyolojik Görüntüleme



- Radyolojik bulgular da nonspesifiktir ve bu da tanıyı daha da zorlaştırır 😞
- Fokal bir infiltrasyon, nodüler opasiteler, hematojen yayılım gösteren hastalarda difüz bilateral miliyer yayılım ya da nadir olarak da aspergillomadan ayırt edilemeyen fungus topu şeklinde ortaya çıkabilir
- Toraks BT’de **en sık bulgu nodüllerin varlığı**

# *Candida* pnömonisi: Masum bir seyirci mi yoksa sessiz bir katil mi?

- Solunum örneklerinde başarılı izolasyondan sonra bile *Candida* ile solunum yolu hastalığı arasında nedensel bir ilişki kurmak zor
- Şu anda **kolonizasyon ile invazif kandidiyaz arasında ayırım yapmak için hiçbir kültür veya moleküler temelli tanı testi yok**
- Nadir olması, bu antitenin varlığını süregelen bir tartışma konusu yapmakta
- Bu nedenle, *Candida* pnömonisinin varlığına ilişkin kanıtları konuşarak antifungal tedavinin artılarını ve eksilerini tartışacağız



## 1. senaryo

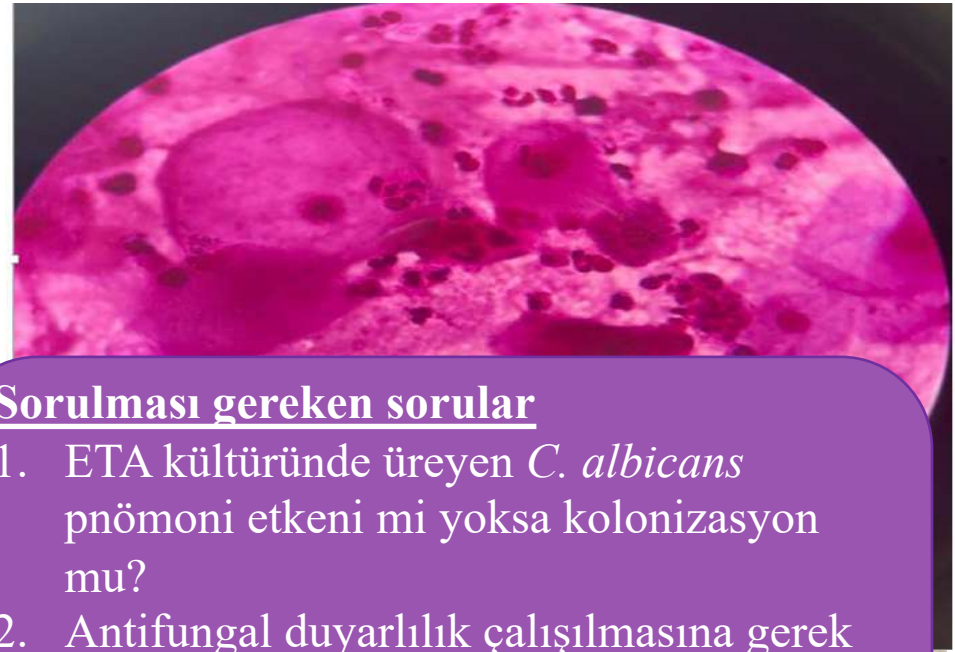
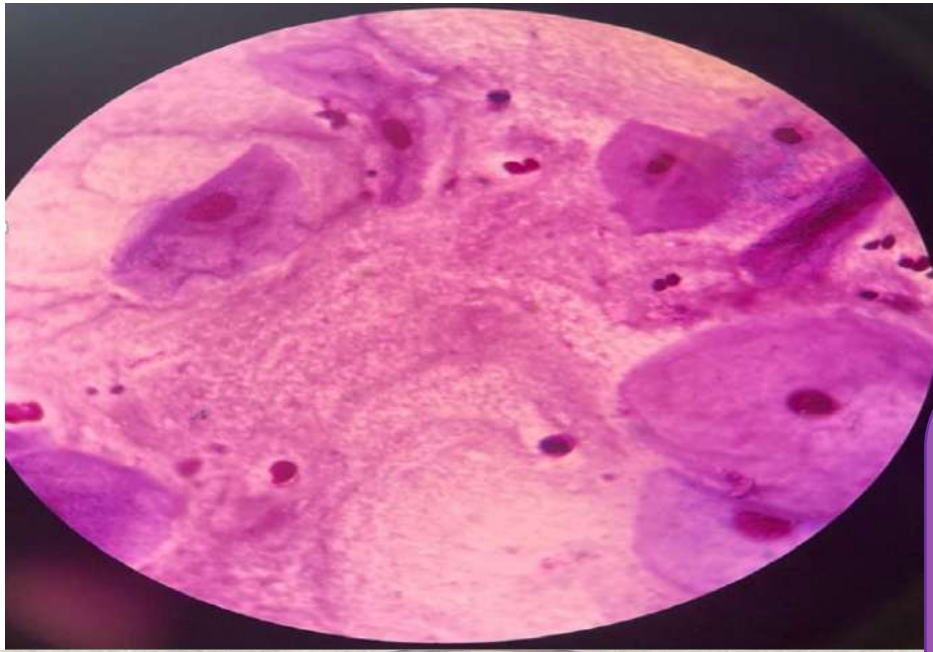
- 72 yaşında, kadın. Bilinen alzheimer hastalığı tanısı var
- Karaciğer apsesi nedeniyle YBÜ takibi yapılırken alınan;
- ETA örneğinin **Gram boyamasında**: Bol epitel hücresi görüldü, PNL ve mikroorganizma görülmedi. **Kültüründe 50.000 cfu/ml *Candida albicans*** üredi
- Antifungal duyarlılık çalışılmış???? (ekinokandin ve azollere duyarlı)
- İdrar kültüründe *Candida albicans* ve kan kültüründe *Enterococcus faecium* üremesi var
- Apse kültüründe üreme yok

### **İnfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu:**

- Cerrahi serviste dört hafta süreyle piperasilin-tazobaktam tedavisi almış
- Sonrasında oral ardışık amoksisilin-klavulonik asit ve siprofloksasin tedavisine geçilmiş
- Birinci haftada kliniği kötüleşen hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmeye başlanmış
- Aspirasyon pnömonisi düşünülerek hastaya

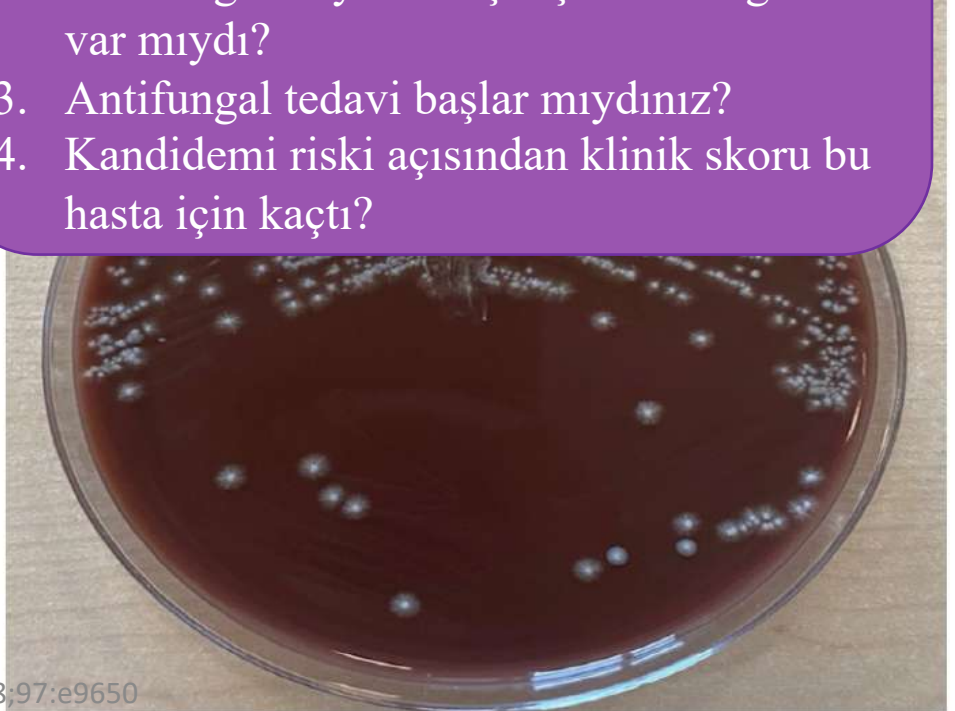


## 1. senaryo



### Sorulması gereken sorular

1. ETA kültüründe üreyen *C. albicans* pnömoni etkeni mi yoksa kolonizasyon mu?
2. Antifungal duyarlılık çalışılmasına gerek var mıydı?
3. Antifungal tedavi başlar mıydınız?
4. Kandidemi riski açısından klinik skoru bu hasta için kaçtı?



# Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda *Candida* İnfeksiyonları: Nasıl Tanıyabiliriz?

- Yoğun bakım ünitesi infeksiyonlarının %17'si *Candida* spp. kaynaklı
- Kandidemi invazif kandidiyaz (İK)'da en sık görülen klinik spektrum
- YBÜ hastalarında diğer servis hastalarına göre **kandidemi insidansı 10 kat daha yüksek**
- Kandidemiyle ilişkili mortalitenin YBÜ hastalarında yaklaşık %40-60 ve septik şoklu hastalarda %80-90 olduğu bildirilmekte
- Tedaviye erkenden başlamak için tanının hızla koyulması gerekli
- Yandaş hastalıklar ve kompleks klinik durumlar nedeniyle *Candida* infeksiyonlarının tanısı, klinisyenler için oldukça zorlayıcı bir süreç 😞







İnvazif kandidiyazda **tanı ve tedavi**, konak risk faktörlerinin ve kolonizasyon durumunun değerlendirildiği **linik yaklaşımlarla yönlendirilmektedir**

Konak

### İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri

- Uzun yoğun bakım ünitesi yatışı
- Akut böbrek yetersizliği
- Hemodiyaliz
- Geniş *Clostridium difficile* infeksiyonu ve karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu, kandidemi için belirlenen **yeni risk faktörleri**
- İmmünoyüklülük
- Santral ven kateteri
- Total parenteral beslenme
- Ciddi akciğer enfeksiyonu
- Abdominal cerrahi
- Çok odaklı *Candida* kolonizasyonu

İntrinsik

- Hidrolitik enzim salgılaması
- Hif formuna dönüşebilmesi

### Kolonizasyon indeksi:

- Kolonize bölge sayısının, örnek alınan toplam bölge sayısına bölünmesiyle hesaplanır
- Kolonizasyon indeksi  $\geq 0.5$  değeri, İK tanısından altı gün önce tüm infekte hastaları saptamış
- Kolonizasyon indeksi için **negatif öngörü değeri %100**

*PLoS One.* 2016;11:e0155033.  
*J Fungi.* 2020;6:26.

# İnvazif Kandidiyaz Tanısında Klinik Skorlamalar

Skorlama Sistemi	Ölçütler	Yorum
<b>Ca...</b> <b>Tehlikeli!!</b> Mekanik ventilasyon Steroid kullanımı Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı SVK, drenaj kateteri İdrar ve ETA- <i>Candida albicans</i>	(2 puan) Genel nütrisyon (1 puan) (1 puan) Kolonizasyon (1 puan)	Duyarlılık: %81 Özgüllük: %74 <b>Negatif öngörü değeri: %98</b>
<b>Ostrosky-Z</b>	• majör kriter; mekanik ventilasyon geniş spektrumlu antibi kullanımı ve santral ver er; total par nütrisyon, diyaliz, majö pankreatit, steroid veya immünosupresif tedavi	Duyarlılık: %90 • Dört hafta süreyle meropenem ve vankomisin tedavisiyle takip edilen hasta taburcu edildi • Bu süreçte antifungal tedavi başlanmadı

**1. senaryo**  
Kolonizasyon indeksi  $\geq 0.5$   
*Candida* skoru 3 puan

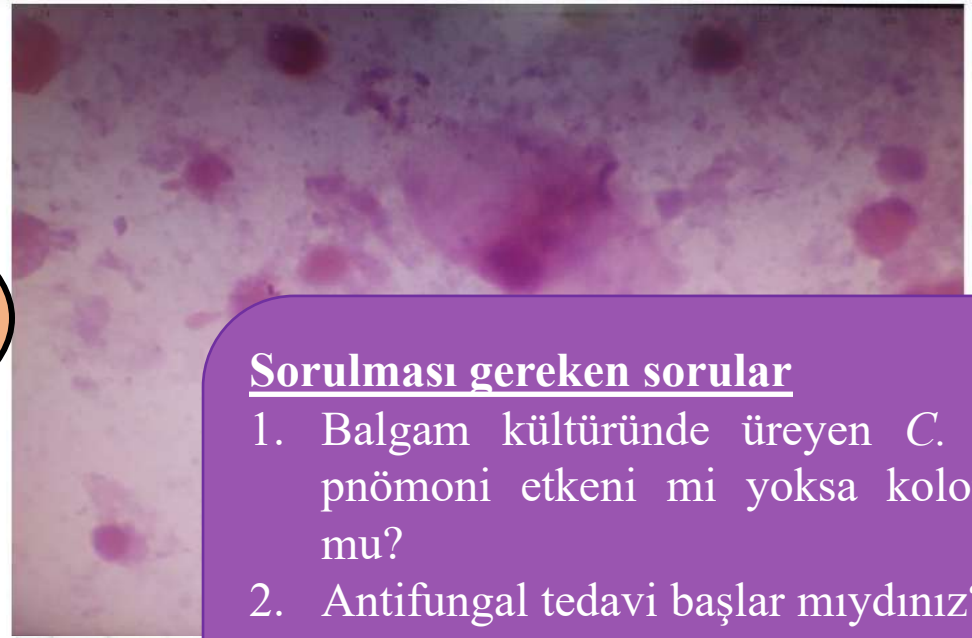
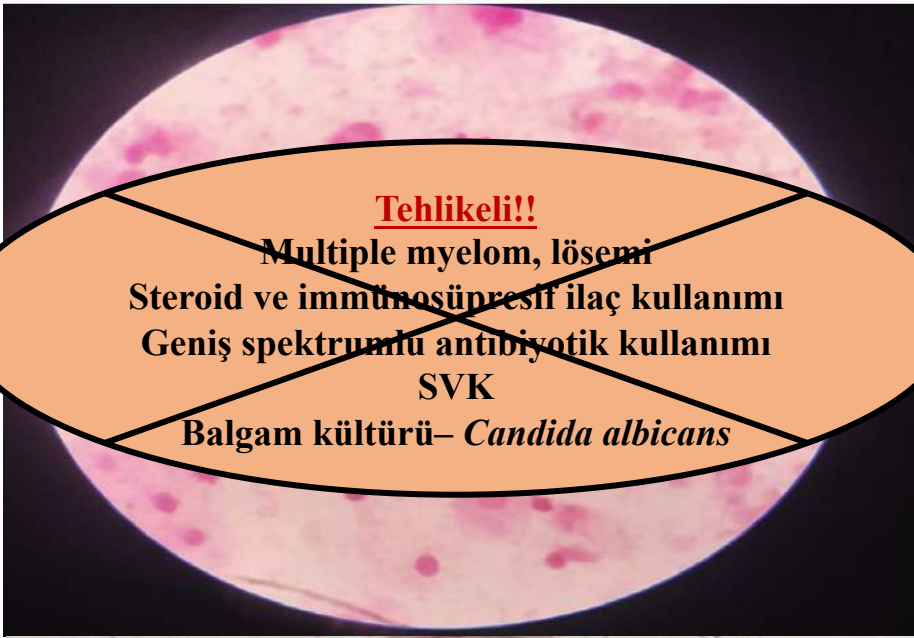
## 2. senaryo

- 57 yaşında, erkek. Bilinen multiple myelom, plazma hücreli lösemi tanıları var
- Karboplatin, etoposid, deksametazon, siklofosfamid, doksorubisin, talidomid, bortezomib kullanıyor
- 05/01/2023 tarihinde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmış, beş gün molnupiravir kullanmış
- Sağ jugulerde SVK'sı var
- 22/01/2023 tarihinde ateş ve balgam çıkarma yakınması nedeniyle yeniden değerlendirilen hastaya nötropenik olması üzerine meropenem ve levofloksasin tedavisi başlandı
- Balgam kültüründe *C. albicans* üremesi ve ağız içinde mukoziti olması nedeniyle tedaviye flukonazol eklendi

- Gram boyamasında; çok PNL, çok epitel, Gram-pozitif koklar ve Gram- negatif çomaklar görüldü
- Balgam çıkarma yakınması devam eden hastanın 01/02/2023 tarihli balgam kültüründe ise küf üremesi olması üzerine tedavisi vorikonazol olarak değiştirildi
  - Gram boyaması; **çok epitel hücresi**, az PNL görüldü, mikroorganizma görülmedi
  - Küf, *Aspergillus flavus* olarak tanımlandı
- İdrar ve kan kültüründe üreme yok

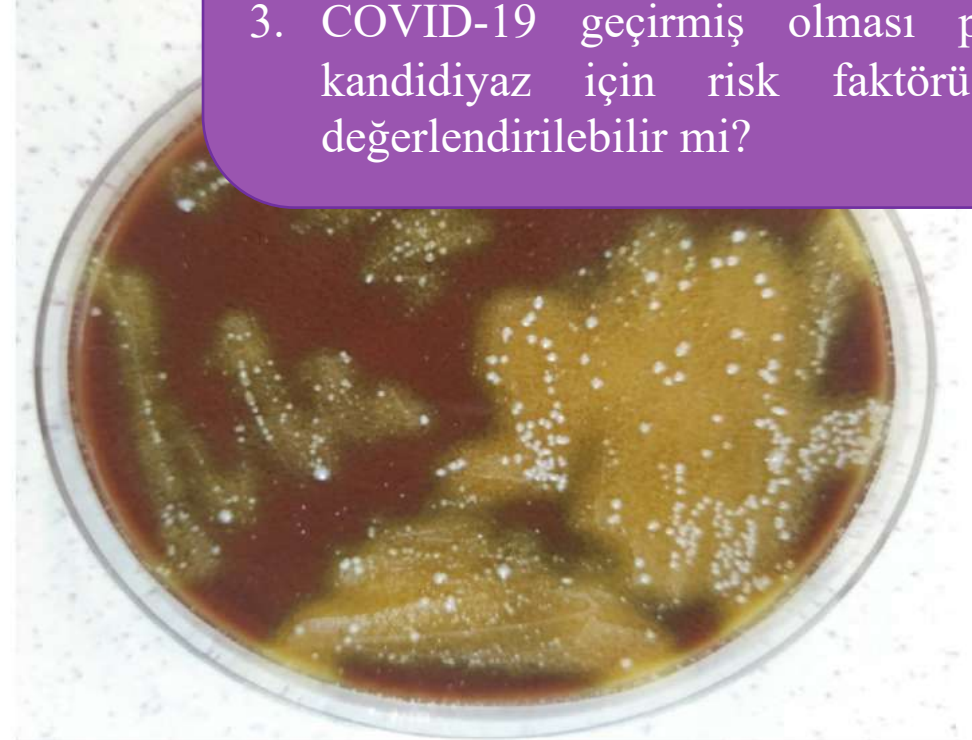


## 2. senaryo



### Sorulması gereken sorular

1. Balgam kültüründe üreyen *C. albicans* pnömoni etkeni mi yoksa kolonizasyon mu?
2. Antifungal tedavi başlar mıydınız?
3. COVID-19 geçirmiş olması pulmoner kandidiyaz için risk faktörü olarak değerlendirilebilir mi?



# COVID-19 hastalarında fungal infeksiyon tanısı neden zor?

KOLAY  
DEĞİL

- Fungal infeksiyonun klinik bulgularının COVID-19'dan ayrımının zor olması
- COVID-19 nedeniyle invazif işlemlerden kaçınılması
- Tanısal test ulaşımı ve duyarlılığının sınırlı olması
- Klasik risk grubu hasta olmaması, bu hastalarda tanısal testlerin değerlendirme zorluğunun olması

## COVID-19 hastalarında fungal infeksiyonlar için risk faktörleri

- Hücresel immün baskılanma
- İnvazif prosedürlerle akciğer dokusunun mantarla kolonizasyon
- Kronik pulmoner hastalık öyküsü
- Uzamış kortikosteroid kullanımı
- Antibiyotik kullanımı
- İmmünolojik bozulma
- İnvazif oksijen desteği gereksinimi
- Bozulmuş glukoz toleransı

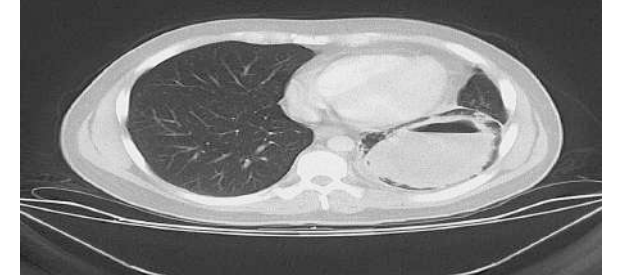
Araya giren fungal infeksiyonlar yoğun bakım ünitesinde yatış süresini ve mortaliteyi artırır ↑

# Üçüncü senaryo



- 47 yaşında, erkek. Bilinen Caroli hastalığı, kronik böbrek yetmezliği tanıları var
- Karaciğer ( 20 yıl önce) ve böbrek nakilli (4 yıl önce) (Sirolimus 1.5 mg ve prednizolon 5 mg)
- Ateş ve kronik öksürük yakınmasıyla başvurdu
- Batın BT: Karaciğerde çok sayıda hipodens lezyon
- Toraks BT: Sol akciğerde pulmoner opasiteler, dağınık yerleşimli pulmoner nodüller
- Akut faz reaktanları yüksek olan hastadan alınan 10 set kan kültürünün hepsinde *C. albicans* ve *Enterococcus faecium* (ampisiline dirençli) üredi
- Antifungal duyarlılık testi; tüm ekinokandinlere duyarlı (mikafungin MIC  $\leq 0.06$ )
- Mikafungin ve vankomisin olarak tedavisi yeniden düzenlendi

# Üçüncü senaryo



- Transtorasik ekokardiyografide vejetasyon saptanmadı
- Fundoskopik muayenede koryoretinitle uyumlu bulgu görülmedi
- Takiplerinde kliniği kötüleşen hastaya torasentez yapıldı ve biyopsi alındı
- Hastanın solunum sıkıntısı ve ateşi devam etmesi üzerine yeniden çekilen toraks BT'de sol akciğer alt lobda **akciğer apsesi, bilateral kaviter lenfadenopati** saptandı
- Takiplerinde hemoptizi gelişen hasta acilen operasyona alındı
- Yoğun bakım takibi ve yapılan cerrahi müdahaleye rağmen hasta kaybedildi

# Dördüncü senaryo - Transbronşiyal biyopsi

Metenamin gümüş boyası

PAS boyama

## Yorum

- ✓ Histopatolojik kanıt var
- ✓ Sınıflandırmaya göre kesin tanı pulmoner kandidiaz

Nekrotik akciğer dokusunda pulmoner kandidiyazla uyumlu hifler

Akciğer doku kültüründe *C. albicans*

**KESİN TANI**



# Pulmoner Kandidiyaz Tanısı

- *Candida* spp. bağıışıklığı baskılanmış hastalarda oluşan pnömonilerde sıklıkla ayırıcı tanıda düşünülmesine karşın kesin tanısı kolay değil 🤔
- **Solunum yollarının *Candida* türleriyle kolonizasyonu gerçek *Candida* pnömonilerinin her iki formuna göre oldukça sık görülen bir durum**
- Subakut başlayan fokal veya multifokal konsolidasyonlar bir fungal infeksiyon için destekleyicidir
- Bununla birlikte, pulmoner kandidiyaz difüz bir infiltrasyonla da ortaya çıkabilir



Bu radyolojik görünüm **ayırıcı tanı yapılmasını** gerektirir

İspanya'da nütropenik olmayan, mekanik ventilasyon desteğinde olan ve 21'inde akciğer grafisinde infiltrasyon olan 25 hastayla yapılmış prospektif bir çalışmada;

- Ölümden hemen sonra hastalardan ETA, korunmuş fırça yöntemi (PSB), korunmuş bronkoalveoler lavaj (p-BAL), akciğer biyopsisi ve kör biyopsi örnekleri alınmış
- 10 hastanın (%40) pulmoner biyopsi örneğinde *Candida* spp. üremesi saptanmış
- Sadece 2 (%8) hastada pulmoner kandidiyaz kanıtlanmış
- Bu olgular dikkate alındığında ETA, PSB, p-BAL, kılavuz eşliğinde biyopsi ve kör biyopsi için sırasıyla;
  - Duyarlılık -- %100, %50, %50, %75 ve %100
  - Özgüllük -- %67, %55, %70, %33 ve %20
- **Sonuç: Kantitatif kültürlerin gerçek pulmoner kandidiyaz tanısında yeterli olmadığı gösterilmiştir**

1995-1999 yılları arasında malignitesi olan 676 hastaya otopsi yapılan retrospektif bir çalışmada ise;

- 254 olguda (%38) histopatolojik olarak pnömoni saptanmış
- Olguların **36 (%14)'sında pulmoner kandidiyaz histopatolojik olarak** gösterilmiş
- Pulmoner kandidiyaz olarak kesin tanı alan olgular dikkate alınarak balgam ve BAL kültürlerinin sırasıyla yapıldığı değerlendirilmedi;

**Solunum örneklerinde *Candida* spp. üremesi pulmoner kandidiyaz tanısı açısından çok değerli olmasa da, solunum yollarındaki kolonizasyon sistemik kandidiyaz için bir risk faktörü olabilir !!!**

# Pulmoner Kandidiyaz Tanısı

- Balgam ve diğer alt solunum yolu örnekleri kültürlerinden *Candida* spp. üremesinin tanı değeri oldukça tartışmalı



Balgam örneklerinden izolasyonu önerilmemelidir, **her zaman kontaminasyonu gösterir**

- İnvazif kandidiyaz tanısında kültür dışındaki tanı testleri konusunda çalışmalar sürmekte
- *Candida* pnömonisinin saptanmasında germ tüpü antijeni, mannan/anti-mannan ve PZR yöntemleri henüz doğrulanmamıştır

# İnvazif kandidiyazda 1,3- $\beta$ -D-glukanın (BDG) tanıda değerinin araştırıldığı bir çalışmada;




- Pulmoner kandidiyaz tanısında ETA ve BAL BDG değeri, serum BDG değerine göre daha iyi
- *Candida* pnömonisinin teşhisi için solunum örneklerinden (BAL/ETA) *Candida* izolasyonu ve BAL BDG'nin birlikte kullanımını önerilmekte
- Bu yaklaşımı doğrulamak için geniş ölçekte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır
- **Teşhisi doğrulamanın tek yöntemi, akciğer biyopsisinde maya veya hiflerin yanı sıra inflamatuvar hücrelerin gösterilmesidir**

# Dördüncü senaryo

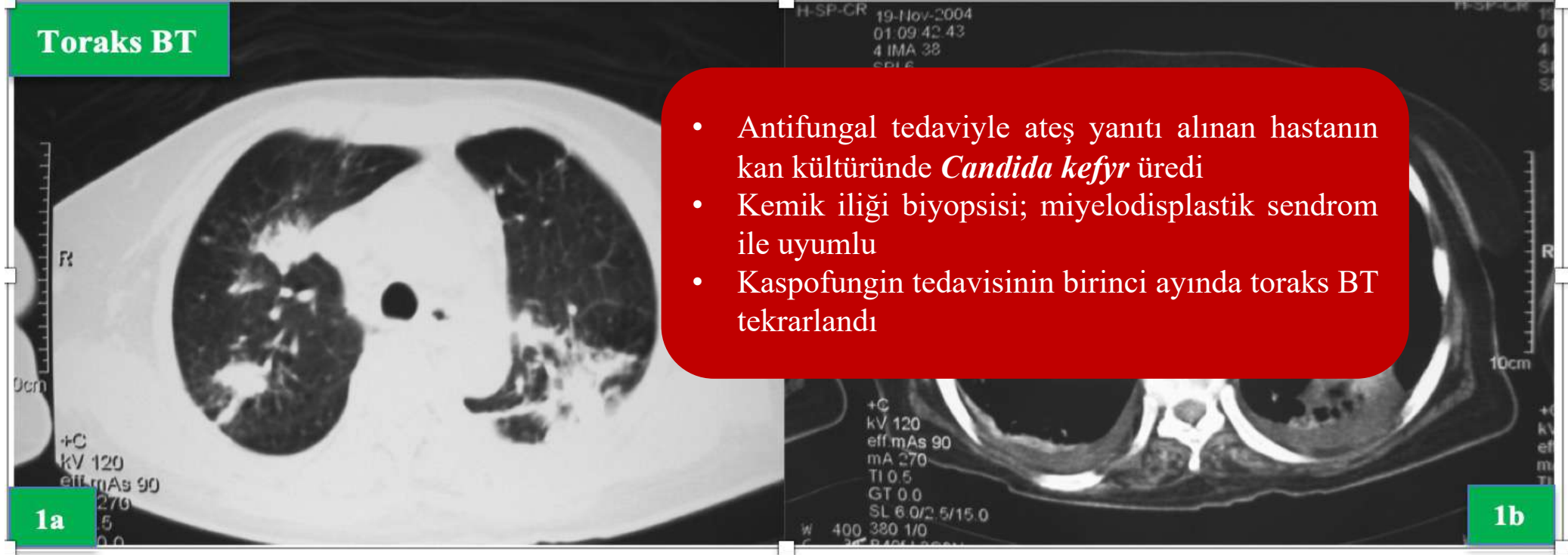
- 78 yaşında, kadın. Bilinen hipertansiyon tanısı var
- Son iki aydır giderek artan halsizlik ve genel durum bozukluğu yakınmasıyla Acil Polikliniğine başvurmuş
- Hastaya febril nötropeni protokolüne uygun olarak seftazidim ve amikasin başlandı
- Yapılan periferik yaymada **leükozit** saptandı
- Hastanın takiplerinde **leükozit** düşmesi üzerine tedavisine önce **seftazidim** sonra **amikasin** protokolüne uygun olarak **kaplan** başlandı
- Fundoskopik muayene **alt** temporalinde ve arka kutupta **retinal** lezyonları saptandı



İlk başvuru	
Lökosit/ $\mu$ l	500
Nötrofil/ $\mu$ l	100
Lenfosit/ $\mu$ l	300
Trombosit/ $\mu$ l	28 000
Hemoglobin, gr/dl	7.2
C-reaktif protein, gr/l	186
PA akciğer grafisi	<b>Bilateral akciğer parankiminde infiltrasyonları var</b>

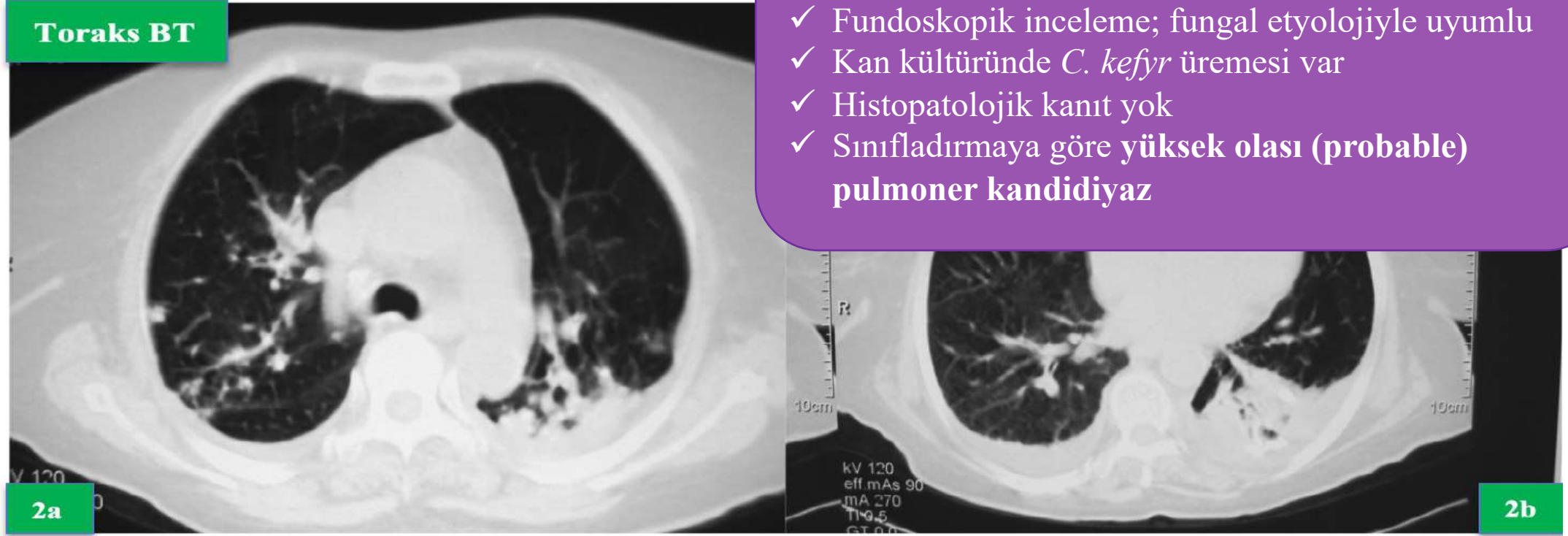
Fungal pnömoni ön tanısıyla çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde 

# Dördüncü senaryo



- Her iki akciğer orta zonda çevresel buzlu cam tarzında dansite değişikliği içeren parenkimal infiltrasyonlar (1a)
- Bilateral plevral epanşman ve sol akciğerde belirgin bilateral kompresyon atelektazileri (1b)

# Dördüncü senaryo



## Yorum

- ✓ Klinik ve radyolojik görünüm pulmoner kandidiyazla uyumlu
- ✓ Fundoskopik inceleme; fungal etyolojiyle uyumlu
- ✓ Kan kültüründe *C. kefyr* üremesi var
- ✓ Histopatolojik kanıt yok
- ✓ Sınıflandırmaya göre **yüksek olası (probable) pulmoner kandidiyaz**

- **Eski BT tetkikine kıyasla**, her iki akciğer orta zonda **belirgin boyut azalması** gözlenen çevresel buzlu cam tarzında dansite değişikliği içeren nodüler parenkimal infiltrasyonlar (**2a**)
- Bilateral plevral epanşman ve sol akciğer bazalinde fibroparenkimal bant ile subsegmental atelektazi (**2b**)



# Pulmoner Kandidiyazın

Hematojen yayılım sonucu oluşan sekonder *Candida* pnömonilerinde tedavi disemine kandidiyaz gibi yapılmalıdır

- *Candida* pnömonisi acil tedavi gerektiren zor bir durumdur
- Mortalite oldukça yüksek !!!
- Başarıda anahtar yol; erken tanı ve uygun antifungal seçimi
- Hastada kandidemi ve disemine kandidiyaz düşünülüyorsa balgamda *Candida* izolasyonu anlamlı olabilir
- Antifungal seçiminde tüm antifungaller akciğer dokusuna yeterli geçişe sahip olduğu için hastanın altta yatan hastalığı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve etkenin duyarlılığı ön plana çıkmakta

Kandidemi İnvazif Kandidiyaz	Tedavi		
	Primer	Konsolidasyon	Yorum
<b>Nötropenik olmayan hastalar</b>	<b>Kaspofungin</b> veya <b>mikafungin</b> veya <b>anidulafungin</b> veya <b>Flukonazol *</b> veya <b>Lipid formülasyon AmB **</b>	Klinik stabilse, <i>Candida</i> izolatı flukonazole duyarlıysa, kan kültürü negatifleştirse <b>flukonazol</b> tedavisine geçilebilir (genellikle 5-7 gün içinde)  <i>C. glabrata</i> infeksiyonu için <b>yüksek doz flukonazol 800 mg (12 mg/kg/gün)</b> veya <b>vorikonazol</b> tedavisine geçilebilir	SVK hızlıca çekilmeli  Metastatik odak saptanmamışsa <b>ilk negatif kan kültüründen sonraki 14 gündür.</b> Tüm hastalara tanıdan 1 hafta sonra
<b>Nötropenik hastalar</b>	<b>Kaspofungin</b> veya <b>mikafungin</b> veya <b>anidulafungin</b> veya <b>Lipid formülasyon AmB ***</b> veya <b>Flukonazol **</b> Küf etkinliği kapsamı gerekirse <b>vorikonazol</b>	Klinik stabilse, <i>Candida</i> izolatı flukonazole duyarlıysa, nötropeni devam etmiyorsa <b>flukonazol ya da vorikonazol</b> tedavisiyle devam edilebilir	<b>minimum 14 gündür.</b> Tüm hastalara tanıdan 1 hafta sonra ve nötropeniden çıktıktan 7 gün sonra fundoskopik muayene yapılması önerilir  SVK çekilmesi hasta özelinde değerlendirilmeli

• En uygun yöntem, hastaların kliniğinin düzelmesine göre tedavi süresinin belirlenmesidir 🤔

\* Kritik hastalık yoksa, daha önce azole maruz kalmamış azole dirençli *Candida* türüyle kolonize olmayan hastalarda ve albicans dışı *Candida* oranının düşük olduğu kliniklerde

\*\* İntolerans varsa, diğer antifungallere direnç saptanmışsa

\*\*\* Toksikite potansiyeli nedeniyle daha az ilgi çekici

# Solunum Örneklerinden *Candida* Türlerinin İzole Edilmesinin Prognoza Etkisi

Effect of Isolation of *Candida* Species from Respiratory Specimens on Prognosis

Mehmet Sezai Taşbakan<sup>1</sup>, Yelda Çeviker<sup>1</sup>, Özen Kaçmaz Başoğlu<sup>1</sup>, Dilek Metin<sup>2</sup>, Şenay Çitim<sup>1</sup>, Pınar Taşkıranlar<sup>1</sup>, Sileyha Hilmioğlu Polat<sup>2</sup>, Alev Gürgün<sup>1</sup>, Feza Bacakoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Prognoz**

- 2011 yılında Ege Üniversitesi'nde yapılmış retrospektif çalışma
- Solunum örneklerinden *Candida* türleri izole edilmesinin prognoza etkisi araştırılmış
- Ortalama yaş  $67.6 \pm 14.6$ , 29 (%61.7) hastanın yatış tanısı pnömoni olan 47 hasta
- En sık izole edilen tür *C. albicans* (%68.1)
- *Candida* türlerinin izolasyonu anında veya izlemde
  - 29 olgunun (%61.7) solunum örneğinde, 50 bakteriyel etken izole edilmiş
- **Mortalite: %55.3**
- **Sonuç:** Radyolojik olarak multizon tutulumu, *C. tropicalis* izolasyonu, APACHE II skoru yüksekliği, eşlik eden bakteriyel infeksiyon, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve albümin düzeyi düşüklüğü mortaliteyle ilişkili bulunmuş

