

OLGU SUNUMU Case Report

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dicle KAYMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği
Ankara,Türkiye
drdiclekaymaz@gmail.com

Geliş Tarihi : 20 Aralık 2021
Received

Kabul Tarihi : 13 Mart 2022
Accepted

E Yayın Tarihi : 01 Ocak 2024
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Babaev BB, Kaymaz D,
Mutlu N, Tahhan M.
COVID-19 Pnömonisi ile Hastaneye
Başvuran Kandida Enfeksiyonu
Saptanan Dört Olgu
Akd Tıp D 2024;10(1): 156-160

Büşra Balkay BABAEV
Safranbolu Devlet Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
Karabük, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8795-9481

Dicle KAYMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği
Ankara,Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7951-2065

Nihal MUTLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği
Ankara,Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4085-6842

Metin TAHHAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği
Ankara,Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0658-0072

COVID-19 Pnömonisi ile Hastaneye Başvuran Kandida Enfeksiyonu Saptanan Dört Olgu

Four Patients Admitted to Hospital with COVID-19 Pneumonia Diagnosed with Candida Infection

ÖZ

Covid-19 pandemisi Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Covid-19 nedeniyle takip edilen hastalar, fırsatçı mantar enfeksiyonları için risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen bu konuyla ilgili literatür sınırlı sayıdadır. Covid-19'lu hastalarımızdan kandida enfeksiyonu saptadığımız dört olgunun özelliklerini konuya dikkat çekmek için sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler:

SARS-CoV-2 (COVID-19), Kandida, Orofaringeal kandidiyazis

ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic appeared in Wuhan, China, and has rapidly spread around the world. Although patients followed up for Covid 19 have risk factors for opportunistic fungal infections, the literature on this issue is limited. We aimed to present the characteristics of four Covid-19 patients in whom we detected candida infection, to draw attention to this issue.

Key Words:

SARS-CoV-2 (COVID-19), Candida, Oropharyngeal candidiasis

GİRİŞ

İlk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık 2019 tarihinde saptanan ve oradan dünyaya yayılan SARS-CoV-2(Covid-19) virüsü yayılımı ve şiddeti nedeniyle küresel salgın (pandemi) olarak tanımlanmıştır. Covid-19'lu hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakım yatışı, invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması, immünsüpresif veya kortikosteroid tedaviler gibi bir çok nedene bağlı olarak fungal enfeksiyonlar görülmekte ve bu enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır (1). Covid-19 kliniğinde bir ay içinde yatarak takip ve tedavi ettiğimiz Covid-19'lu hastalarımızdan kandida enfeksiyonu saptadığımız dört olgunun özelliklerini konuya dikkat çekmek için sunmayı planladık.

OLGULAR

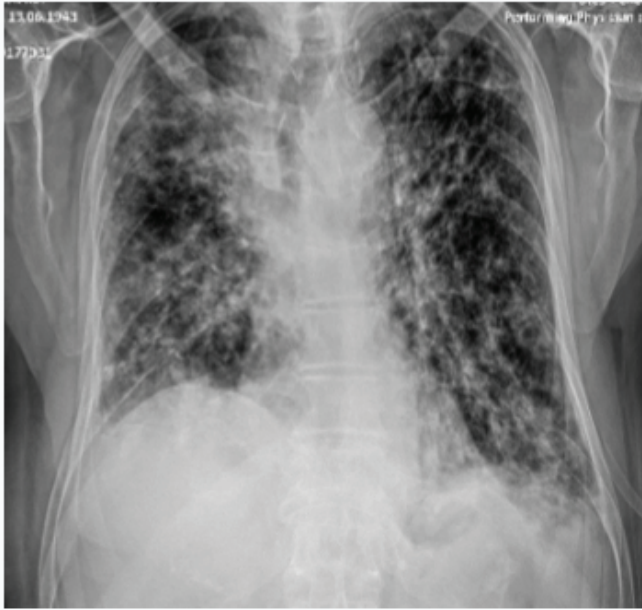
Gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (rRT-PCR) testi ile SARS-CoV-2 (Covid-19) pozitif saptanarak, hastaneye yatışı yapılan olgular T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehberine göre tedavi edildiler (2). Ayrıca, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri

Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Platformuna 18.1.2021 tarihinde başvurularak bu çalışmayı yapabilmek için onay alınmıştır. Olgulardan yapılacak olan prosedürler için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Olgu 1:

Hastanemize başvurusundan bir gün önce nazofarengeal sürüntüde rRT-PCR SARS-CoV-2 (Covid-19) testi pozitif saptanan 78 yaşında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), bronşektazi, ritim bozukluğu, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) tanıları olan hasta ateş ve nefes darlığı ile hastanemize başvurdu. Yatışındaki yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) yer yer buzlu cam opasiteleri, yer yer gruplaşma gösteren yaygın bronşektazik değişiklikleri mevcuttu. Favipravir, levofloksasin, deksametazon (1x6mg) uygulandı.

Nazal O₂ ile takip edildi. Takibinde klinik ve laboratuvar parametreleri kötüleşen, oksijen gereksinimi artan hastada hastane enfeksiyonu düşünülerek antibiyotik tedavisi piperasilin-tazobaktam olarak değiştirildi. Hastanın bu durumunda çekilen PA akciğer grafisi resim 1'de görülmektedir.



Resim 1. PA akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon.

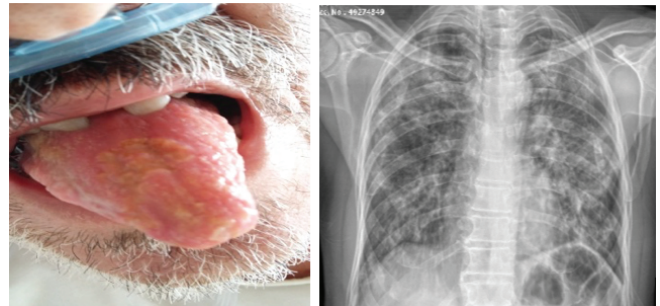
Hasta yüksek akımlı nazal kanül oksijen (HFNO) ile takibe başlandı. Altı gün piperasilin-tazobaktama rağmen enfeksiyon parametrelerinde gerileme olmayan hastadan balgam kültürü ve balgamda mantar kültürü gönderildi. Covid-19 pozitifliğinin on altıncı gününde balgam kültüründe Candida albicans ve Pseudomonas aeruginosa üreyen hastanın antibiyotik tedavisi amikasin, meropenem ve flukanazol olarak düzenlendi.

Bu tedavinin onuncu gününde hasta HFNO'dan ayrıldı, rezervuarlı maske ile takibe başlandı. Amikasin on güne, meropenem ve flukanazol 14 güne tamamlanarak kesildi. Hasta tüm yattığı süre boyunca toplam 778 mg metilprednizolon aldı.

Olgu 2:

Hastanemize başvurusundan altı gün önce nazofarengeal sürüntüde rRT-PCR SARS-CoV-2 pozitif saptanıp, filyasyon ekiplerince favipravir başlanan 65 yaşında DM tanılı hasta, nefes darlığı, öksürük şikayetinin artması üzerine hastanemize acil servisine başvurmuş. Acil servise başvuru PA akciğer grafisi resim 2-b'de görülmektedir. Yoğun bakım ihtiyacının saptanması üzerine anestezi yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılmış. Hastanın yatış toraks BT'sinde her iki akciğerde tüm loblarda multifokal buzlu cam dansitesinde infiltrasyon, kaldırım taşı görünümü mevcuttu.

Dört gün YBÜ'de nazal oksijen ile takip edilen hasta servisi-mize kabul edildi. YBÜ'de başlanan enoksaparin (2x0.6), piperasilin-tazobaktam (3x4,5gr) 80 mg metilprednizolon tedavisi, metilprednizolon 40 mg'a düşülerek devam edildi. Elektrokardiografide atrial fibrilasyon saptanan hasta kardiyojiye danışılarak tedavisi düzenlendi. Takibinde genel durumu kötüleşen CRP değeri 105'ten 139'a (mg/dl), ferritin değeri 1281 (ng/dl)'den 1650'ye yükselen hastada piperasilin-tazobaktam kesilerek, ertapenem (1x1g)'e geçildi. Hastane yatışının onuncu gününde yutma güçlüğü, ses kısıklığı tarifleyen hastanın ağız içi mukozasında psödomembranöz yapılar /beyaz plaklar saptandı (Resim 2a).



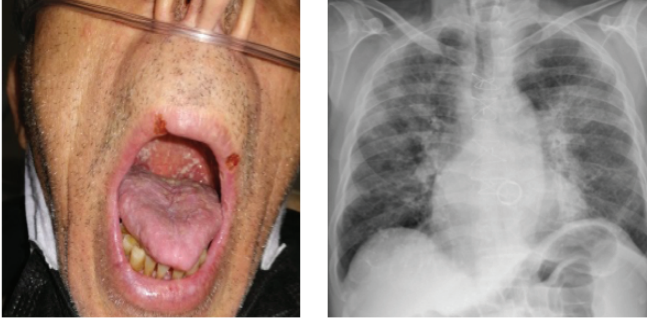
Resim 2a-b: Dil üzerinde psödomembranöz plaklar ve PA akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar

Dermatolojiye danışılan hastaya oral kandidiazis tanısıyla oral flukanazol ilk hafta; haftada 3 gün 200 mg 1x1, sonrasında haftada bir 200 mg 1x1 lezyonlar geçene kadar ve nistatin gargara (4x1,5 damlalık) 3 hafta kullanması önerildi. Bu tedavilerle hastanın şikayetleri geriledi. Hasta yattığı süre boyunca nazal oksijen ile takip edildi, toplamda 920 mg metilprednizolon aldı.

Olgu 3:

Hastanemize başvurusundan önce yakın temaslı olması nedeniyle karantinaya alınan ve semptom gelişmesi üzerine nazofarengeal sürüntüde rRT-PCR SARS-CoV-2 pozitif saptanan ve 5 gün favipravir kullanan hasta; ateş ve nefes darlığının devam etmesi üzerine hastanemize acil servisine başvurmuş, hipoksi saptanması üzerine servisi-mize yatırıldı. Özgeçmişinde KOAH, konjestif kalp yetmezliği, mitral kapak replasmanı ve hipertiroidi vardı. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde sol akciğer üst ve orta zonlarda yeni gelişen infiltrasyonlar tespit edildi. C-reaktif protein (CRP) 208 mg/L olması üzerine hastaya piperasilin-tazobaktam (3x4,5gr), deksametazon (1x6mg), tedavileri

başlandı. Hasta nazal oksijen ile takip edildi. Yatışının yedinci gününde yemek yerken dilinde ve yutma sırasında ağrısı olan hastanın muayenesinde ağız içi mukozasında psödomembranöz yapılar /beyaz plaklar tespit edildi (Resim 3).



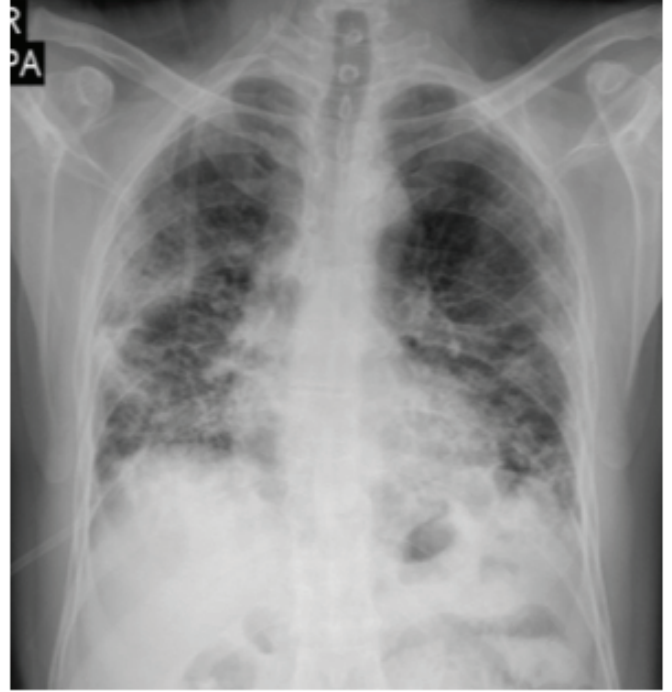
Resim 3a-b: Ağız içi mukozasında beyaz plaklar ve PA akciğer grafisinde sol akciğer üst ve orta zonlarda infiltrasyon

Dermatolojiye danışılan hastaya oral kandidiazis tanısıyla oral flukanazol ilk hafta; haftada 3 gün 200 mg 1x1, sonrasında haftada bir 200 mg 1x1 lezyonlar geçene kadar ve nistatin gargara (4x1,5 damlalık) 3 hafta kullanması önerildi. Bu tedaviyle hastanın şikayetleri geriledi. Hasta yattığı süre boyunca toplam olarak 320 mg metilprednizolon aldı.

Olgu 4:

Nazofarengeal sürüntüde rRT-PCR SARS-CoV-2 pozitif saptanıp, filyasyon ekiplerince favipravir başlanan 58 yaşındaki erkek hasta, şikayetlerinin geçmemesi, nefes darlığının artması ve hipoksi gelişmesi üzerine dış merkezde yatarak favipravir, moksifloksasin, metilprednizolon ve enoksaparin tedavisi almış. Genel durum bozukluğu, nefes darlığı ve hipoksi olması üzerine servisimize nakil alındı. Hastanın yatış PA akciğer grafisinde her iki akciğerde yaygın infiltrasyonlar izlendi. Piperasilin-tazobaktam (3x4,5gr), metilprednizolon (1x40mg) enoksaparin (2x0.6) başlandı.

Hastanın yatışının dokuzuncu gününde PA akciğer grafisinde infiltrasyonları devam ettiği için istenen balgam mantar kültüründe candida albicans üredi. İntravenöz flukanazol 1x200mg eklendi. İntravenöz flukanazol 3 gün, 3 günden sonra da bu tedaviye oral olarak devam edildi. Flukanazol tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. Bu tedaviler ile genel durumu düzelen, balgamı kalmayan, oksijen ihtiyacı azalan hasta taburcu edildi. Hasta yattığı süre boyunca toplam olarak 420 mg metilprednizolon aldı (Resim 4).



Resim 4: PA akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonlar.

TARTIŞMA

Bilindiği gibi lenfositler immün homeostasisin ve mikrobiyal invazyona karşı savunma cevabının sürdürülmesinde belirleyici rol oynayan hücrelerdir. Covid-19 saptanan hastalarda lenfopeninin oral kandidiyazis veya Pneumosis Jiroveci gibi sekonder mantar enfeksiyonlarında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (3,4). Sunduğumuz olgularda Covid-19'a sekonder lenfopeni mevcuttu (Tablo I).

Tablo I: Olguların sonuçları

Klinik özellikler	Olgu -1	Olgu -2	Olgu -3	Olgu-4
Kandida saptanan yatış günü	16	12	7	9
Hastanede kalınan gün sayısı	33	18	9	27
Ko-morbidite	DM, HT, bronşektazi, KOAH, ritm bozukluğu	DM, AF	KKY, KOAH, Hipertiroidi, MVR	yok
Kullanılan antifungal	Flukanazol	Flukanazol, Nistatin	Flukanazol, Nistatin	Flukanazol
Solumusal destek	HFNO, Rezervuarlı maske	Nazal oksijen	Nazal oksijen	Nazal oksijen
Laboratuvar sonuçları				
Beyaz Küre (x10 ³ /μL)	5920	20370	9220	13880
Nötrofil	3630	19230	7620	13140
Lenfosit	1770	450	740	320
Eozinofil	0	0	10	0
Glukoz	390	380	130	130
AST	23	47	85	42
ALT	8	32	38	152
CRP	68	341	208	0,36
Toplam steroid dozu*	778	920	320	420

*Metilprednizolon eş değeri olarak hesaplanmıştır.

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AF: Atriyal Fibrilasyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, MVR: Mitral Valf Replasmanı, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, HFNO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

Candida albicans, sıklıkla insan vücudunun normal mikroflorasında bulunan fırsatçı bir patojen olup orofarengeal kandidiazise neden olan en önemli türdür (>% 80). Bununla birlikte, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. dubliniensis* gibi *albicans* dışı türlerin de bu enfeksiyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (5). Hastalarda lokal rahatsızlık, tat değişiklikleri, ağız içinde yanma, glossodinya, disfaji ve /veya nefes almada güçlük gibi şikayetler olabilir (6).

Olgularımızdan ikisinde disfaji ve glossodinya semptomları olması üzerine, oral kavite muayenesi ile oral kandidiyazis saptandı. Yapılan bir çalışmada hastanede yatan 1059 Covid-19'lu hastanın 53'ünde (%5) oral kandidiyazis saptandığı ve oral kandidiyazisin Covid-19 semptomları başlamasından sonra ortalama 8 gün içinde görüldüğü bildirilmiştir (6). Biz de bir ay içinde hastanede yatarak takip ettiğimiz 40 Covid-19'lu hastanın ikisin de oral mukozada eritemli pseudomembranoz beyaz plaklar saptadık. Hastaneye yatışın yedi ve onuncu günlerinde görülen bu lezyonlar oral kandidiyazis olarak değerlendirildi.

İki hastamızın ise balgam kültüründe hastane yatışının on altıncı ve dokuzuncu günlerinde *Candida albicans* üremesi saptandı. Kan ve diğer steril vücut alanları dışındaki kültür üremeleri çoğu kez kolonizasyonu yansıtmakla beraber antifungal tedavile hastalarımızın klinikleri ve laboratuvar sonuçlarının düzelmesi *Candida* enfeksiyonunu düşündürmektedir. İnvaziv *Candida* enfeksiyonunu tanımlamak için bazı skorlama sistemleri (*Candida* skoru, ostrosky klinik prediksyon kuralı) geliştirilmişse de, bu skorlama sistemleri daha çok yoğun bakımda izlenen ve cerrahi öyküsü olan hastalar içindir. Covid-19 enfeksiyonu tüm dünya için yeni bir durum olup *Candida* enfeksiyonunu kolonizasyondan ayırmak için yeni skorlama sistemlerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Covid-19 nedeni ile immünsüpresyon riski olan ve uzun süre hospitalize edilen hastalarda yukarıda bahsedilen semptomların sorgulanması, oral kavite muayenesi ve antibiyoterapiye rağmen enfeksiyon parametrelerinde gerileme olmayan hastalarda ise balgam kültürü alınması fırsatçı enfeksiyonlara karşı morbidite ve/veya mortaliteyi azaltmada oldukça önemlidir.

Cornistein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *Candida* spp. izolasyonu için en önemli risk faktörleri antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi ve yoğun bakımda takip olarak saptanmıştır (7). Bu veriler ışığında Covid-19 nedeniyle takip edilen hastaların da bu risk faktörlerine sahip olması nedeniyle *Candida* enfeksiyonlarına yatkın olduklarına dikkat çekmek istemekteyiz.

Hasta Onamı:

Olgulardan yapılacak olan prosedürler için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: DK, BBB, verilerin toplanması, yorumlanması: DK, BBB, NM, MT, makalenin yazılımı: DK, BBB, NM, MT, literatür araştırması: DK, BBB, NM, MT Kritik, gözden geçirme: DK, BBB

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Sunulduğu Kongre:

Bu çalışma 17-21 Kasım 2021 tarihleri arasında Antalya'da yapılan Toraks Derneği 24.Yıllık Ulusal kongresinde e-poster olarak sunulmuştur.

1. Salehi M, Ahmadikia K, Badali H, Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020; 185:607–11.
2. T.C Sağlık Bakanlığı Covid Rehberi <https://-covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
3. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Dannaoui E, Cornet M, Ralph ZJ. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med*. 2020;30(2):100971.
4. Ceballos-Salobren~a A, Gaita'n-Cepeda LA, Ceballos-GarciaL, Lezama-Del VD. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care and STDs*. 2000;14(12):627–35.
5. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):455-9.
6. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadamsiahkali S, Izadi A, Kord M, Dehghan Manshadi SA, Seifi A, Ghiasvand F, Khajavirad N, Ebrahimi S, Koozfar A, Boekhout T, Khodavaisy S. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern *Mycoses*. 2020; 63(8): 771–8.
7. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. *Candida*: epidemiology and risk factors for non-albicans species. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):380-4.