



Covid-19 İle İlişkili Kandidemi

Fatma Meral İnce,¹ Özge Alkan Bilik², Hasan İnce³

1-Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye.

2-Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye.

3-Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, İç hastalıkları, Diyarbakır, Türkiye.

Özet:

Giriş: Kandidemi, yüksek ölüm oranları ile dünya çapında sık görülen bir kan dolaşımı enfeksiyonudur. Hastalık, geniş spektrumlu antibiyotiklere, kortikosteroidlere ve diğer immüno-supresif ajanlara maruz kalma, intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon ve diyaliz gibi invaziv prosedürler dahil olmak üzere çeşitli kandidemi risk faktörleri ile özellikle yoğun bakım gerektiren ciddi rahatsızlıkları olan hastaları etkilemektedir. COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Bu durum YBÜ'sine yatış ve mekanik ventilasyon gerektirir, bu da hastaları bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara bağlı nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın hale getirir. İkincil enfeksiyonlu COVID-19 hastalarının yükünü ve bunların etiyolojik ajanlarını anlamak, COVID-19 hastalarının optimal yönetimi için çok önemlidir. Bu yazıda COVID-19 hastası olan ve *Candida* süperenfeksiyonu görülen iki olguyu sunmayı amaçladık.

Olgular: Birinci olgumuz 63 yaşında primer hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan kadın hasta COVID pnömoni tanısı ile hastaneye yatırıldı. Solunum parametrelerinin kötü olması sebebiyle yoğun bakım ünitesine yatışı yapıldı. Yüksek doz metilprednisolon ve birden fazla geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi alan hastanın periferik kan kültüründe *Candida parapsilosis* üredi. Duyarlılık sonuçlarına göre flukonazol verildi. Antifungal tedavinin 20. gününde periferik kan kültürlerinin negatifleşmesi ve enfeksiyon parametrelerinin düzelmesi üzerine antifungal tedavi sonlandırıldı. Takiplerinde solunum parametreleri düzelmeyen hasta ileri merkeze sevk edildi.

İkinci olgumuz 87 yaşında primer hipertansiyonu olan erkek hasta COVID pnömonisi ile yoğun bakıma yatırıldı. Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatışı olan hastanın periferik kan kültüründe *Candida lusitanae* üredi. Duyarlılık sonuçlarına göre flukonazol başlandı. Antifungal tedavinin 6.gününde durumu kötüleşen hasta öldü.

Sonuç: Yüksek mortalite göz önüne alındığında, kandideminin erken tanınması ve uygun antifungal tedavi ihtiyacı, YBÜ'deki COVID-19 hastalarının sonuçlarını iyileştirmek için temel gerekliliklerdir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, kandidemi, süperenfeksiyon

*Corresponding Author: Fatma Meral İnce M.D. Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye. **Phone:** 05385931534, **E-mail:** bahceciie@hotmail.com **Received:** March, 2021. **Accepted:** March, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Candidemia Associated With Covid 19

Abstrac:

Introduction: Candidemia is a frequent bloodstream infection worldwide, with high crude mortality rates. The disease affects particularly patients with serious conditions requiring intensive care, with various risk factors for candidemia, including exposure to broad-spectrum antibiotics, corticosteroids and other immunosuppressive agents and invasive procedures such as intravascular catheters, mechanical ventilation and dialysis. A significant number of patients with COVID-19 develop acute respiratory distress syndrome (ARDS). This condition requires ICU admission and mechanical ventilation, making patients susceptible to nosocomial infections due to bacterial and fungal infections. Understanding the burden of COVID-19 patients with secondary infection and their etiological agents is crucial to the optimal management of COVID-19 patients. In this article, we aimed to present two patients with COVID-19 and Candida superinfection.

Cases: Patient 1, A 63-year-old female with primary hypertension and diabetes mellitus was admitted with COVID pneumonia. She had worsening respiratory parameters requiring NIMV and ICU admission. She received high-dose methylprednisolone and multiple broad-spectrum antimicrobial treatments. Her blood culture grew *Candida parapsilosis* from peripheral site. Fluconazole was given according to the sensitivity results. When peripheral blood cultures became negative and infection parameters improved, antifungal treatment was discontinued on the 20th day of the antifungal treatment. Her respiratory parameters deteriorated and she was transferred to the advanced center.

Patient 2, A 87 years old male with hypertension, admitted in ICU with severe COVID pneumonia. He was hospitalized in the intensive care unit for a long time and his blood culture grew *Candida lusitanae* from peripheral site. Fluconazole was given according to the sensitivity results. Patient died.

Result: Considering the high mortality, the need for early recognition of candidemia and appropriate antifungal therapy are basic requirements to improve the outcome of COVID-19 patients in ICU.

Key words: Covid- 19, candidemia, superinfection

Giriş

Candida türleri, insan konakçı içinde ortak olmalarına rağmen, virülans nitelikleri ile donatılmıştır, bu da fırsatlar ortaya çıktığında istila etmelerine ve özellikle bağışıklık sistemi bozulduğunda insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olmalarına olanak tanır (3). *Candida*, hastaların % 6 ila % 10'unu etkileyen yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) en sık geri kazanılan patojenlerden biridir ve bazı çalışmalar, kandidemi için artan bir eğilim olduğunu göstermiştir (4). Hastalık, geniş spektrumlu antibiyotiklere, kortikosteroidlere ve diğer immünosupresif ajanlara maruz kalma, intravasküler kateterler, mekanik ventilasyon ve diyaliz gibi invaziv prosedürler dahil olmak üzere çeşitli kandidemi risk faktörleri ile özellikle yoğun bakım gerektiren ciddi rahatsızlıkları olan hastaları etkilemektedir (5).

İnvaziv kandidiyaza atfedilen tahmini mortalite % 19-40'tır (6). Bu mortalite YBÜ hastaları arasında daha da yüksektir ve % 70'e yaklaşmaktadır (7).

COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişir. Bu durum YBÜ'sine yatış ve mekanik ventilasyon gerektirir, bu da hastaları bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara bağlı nozokomiyal enfeksiyonlara yatkın hale getirir (8,9). İkincil enfeksiyonlu COVID-19 hastalarının yükünü ve bunların etiyolojik ajanlarını anlamak, COVID-19 hastalarının optimal yönetimi için çok önemlidir. Bu çalışmada COVID-19 hastası olan ve candida süperenfeksiyonu görülen iki olgu sunduk.

Olgu 1

63 yaşında primer hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olan kadın hasta COVID pnömonisi ile yatırıldı. Solunum parametrelerinin kötü olması sebebiyle yoğun bakım ünitesine yatışı yapıldı. Non invaziv mekanik ventilasyon desteği sağlandı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı: 9430/mm³, lenfosit sayısı: 960/mm³, nötrofil sayısı: 7940/mm³, CRP:134 mg/L, D-dimer:1070 ng/ml, ferritin:900 µg/L, LDH:462 U/L, ALT:33 U/L, AST:46 U/L, Ca:8,3 mg/dl idi. Hasta sitokin fırtınası ile komplike hale geldi. Yüksek doz metilprednisolon ve birden fazla geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi alan hastanın periferik kan kültüründe *Candida parapsilosis* üredi. Duyarlılık sonuçlarına göre flukonazol verildi. antifungal tedavinin 20. gününde periferik kan kültürlerinin negatifleşmesi ve enfeksiyon parametrelerinin düzelmesi üzerine antifungal tedavi sonlandırıldı. Takiplerinde solunum parametreleri düzelmeyen hasta ileri merkeze sevk edildi.

Olgu 2

87 yaşında primer hipertansiyonu olan erkek hasta COVID pnömonisi ile yatırıldı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 5450/mm³, lenfosit: 760/mm³, nötrofil: 4550/mm³, CRP:93 mg/L, ferritin: 955 µg/L, D-dimer: 3951 ng/ml, LDH:370 U/L, ALT:10 U/L, AST:19 U/L idi. Oral alımı olmayan hasta paranteral beslendi. Hasta alt gastrointestinal kanama nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Solunum parametreleri kötü olan ve enflamatuvar parametreleri yükselen hasta deksametazon ve birden fazla antimikrobiyal tedavi aldı. Mekanik ventilasyon desteği sağlandı. Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatışı olan hastanın periferik kan kültüründe *Candida lusitanae* üredi. Duyarlılık sonuçlarına göre flukonazol başlandı. Antifungal tedavinin 6.gününde durumu kötüleşen hasta öldü.

Pozitif kan kültürü ile iki hastamıza da kandidiyazis tanısı kondu. Hastalardan BACTEC PLUS Aerobic/F (Becton Dickinson, ABD) kan kültür şişelerine alınan iki set kan kültür örneği BACTEC 9050 (Becton Dickinson, ABD) cihazında inkübasyona bırakıldı. Her iki hastaya ait kan kültür setlerinde, cihaz 24 saat içerisinde pozitif sinyal verdi. Şişelerden hazırlanan preparatlarda maya hücreleri görüldü. Üreme sinyali veren şişelerden %5 Koyun Kanlı Agar (RTA,Türkiye), Eozin Metilen Blue (EMB) Agar (RTA,Türkiye) ve Çikolata agar (RTA,Türkiye) besiyerlerine subkültürler yapıp 37 °C de inkübasyona bırakıldı. 24 saat sonra besiyerlerinde üreyen kolonilerin tanımlama ve antifungal duyarlılık testleri (AFDT) Vitek 2 Compact (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı.

İlk hastaya ait kan kültür setinde üreyen izolatlar *Candida parapsilosis* olarak tanımlandı. AFDT sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yorumlandı (Tablo 1)(10).

Tablo 1. *Candida parapsilosis* olarak tanımlanan izolatın antifungal duyarlılık test sonuçları

Antifungal adı	MİK değeri(mg/L)	Yorum
Amfoterisin B	≤0,25	S
Caspofungin	0,25	S
Flusitozin	≤1	S
Flukonazol	≤0,5	S
Vorikonazol	≤0,12	S
Micafungin	0,5	I

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, S:Duyarlı, I:Orta duyarlı

İkinci hastanın her iki koldan alınan kan kültüründe üreyen izolatlar *Candida lusitanae* olarak tanımlandı. AFDT sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yorumlandı (Tablo 2)(10).

Tablo 2. *Candida lusitanae* olarak tanımlanan izolatın antifungal duyarlılık test sonuçları

Antifungal adı	MİK değeri(mg/L)	Yorum
Flukonazol	≤0,5	S
Caspofungin	0,25	S
Micafungin	0,12	S
Flusitozin	≤1	S

MİK:Minimum inhibitör konsantrasyonu, S:Duyarlı

Tartışma

Halk sağlığı ve hastane bakımındaki ilerlemeye rağmen, hastanede yatan COVID-19 hastalarında enfeksiyonlar gelişmeye devam etmektedir (11). Tıbbi prosedürler ve invaziv teknikler, viral pnömoninin yaygın komplikasyonları olan potansiyel bakteriyel ve fungal enfeksiyon yolları olarak kabul edilir (9). Çalışmamızda, COVID-19 hastalarıyla ilişkili nozokomiyal enfeksiyonları tanımaya, klinisyenlerin dikkatini çekmeyi hedefliyoruz.

Bir araştırma makalesi, COVID-19 hastalarında 40'ı *Candida* türlerinin neden olduğu 43 yayınlanmış invaziv maya enfeksiyonu vakası bildirdi. Genel insidans % 0.7 ile % 23.5 arasında değişiyordu ve kandidemi hastalarının çoğu yoğun bakımda ve santral venöz kateter, geniş spektrumlu antibiyotikler, kortikosteroidler ve parenteral beslenme gibi kandidemi ile ilişkili çeşitli faktörlere maruz kalmıştı (12).

İnvaziv kandidemi hastalarımız için ana risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, 2. olgumuz için ek olarak paranteral beslenme ve mekanik ventilasyon desteği olmuştur. İspanya'da yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarını komplike eden mantar süperenfeksiyon oranı % 0,7 (7/989) olarak bildirilmiştir: dördü küflerden ve üçü *Candida*'dan (her biri kandidemi, kandidüri ve komplike intraabdominal kandidiyaz (IAC)) oluşmuştur (13). Benzer şekilde, Birleşik Krallık'ta yapılan yakın tarihli bir çalışma, ARDS ile başvuran COVID-19 hastaları arasında benzer bir invaziv maya enfeksiyonu ve invazif pulmoner aspergilloz prevalansı (% 12.6'ya karşı% 14.1) bildirmiştir (14). Bizim olgularımızın birinde *Candida parapsilosis*, diğerinde ise *Candida lusitanae* üremiş olup her ikisinin de periferik kan kültüründe üreme gerçekleşmiştir.

COVID-19 hastalarında invazif kandidiyazın yönetimi, COVID-19 olmayan hastalara benzerdir (15-17). Biz de hastalarımıza duyarlılık paternine göre flukonazol tedavisi başladık. İlk olgumuzda kan kültürü steril hale gelip enfeksiyon parametreleri normale dönerken ikinci olgumuzu maalesef antifungal tedavinin 6.gününde kaybettik.

Sonuç

COVID-19 hastaları arasında, *Candida*'ya bağlı süper enfeksiyon insidansı şu anda bilinmemektedir. *Candida* süper enfeksiyonunun artmış mortaliteye yol açıp açmadığı veya yalnızca COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetinin bir göstergesi olup olmadığı da bilinmemektedir. Yüksek mortalite göz önüne alındığında, kandideminin erken tanınması ve uygun antifungal tedavi ihtiyacı, YBÜ'deki COVID-19 hastalarının sonuçlarını iyileştirmek için temel gerekliliklerdir. Bu raporla, COVID-19 hastalarıyla ilişkili nozokomiyal enfeksiyonları tanımaya, klinisyenlerin dikkatini çekmeyi hedefliyoruz.

Etik Kurul Onayı: NA

Bilgilendirilmiş Onay: NA

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Açıklama: Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

References

1. Cornely FB, Cornely OA, Salmanton-Garcia J, et al. Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins. *Mycoses*. 2020;63:1373-1381.
2. Ricotta EE, Lai YL, Babiker A, et al. Invasive candidiasis species distribution and trends, United States, 2009–2017. *J Infect Dis*. 2020.
3. Rolling T, Hohl TM, Zhai B. Minority report: The intestinal mycobiota in systemic infections. *Curr. Opin. Microbiol*. 2020;56:1–6.
4. Lortholary O, The French Mycosis Study Group, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoed-Ndam L, Wolff M. Worrysome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units. *Intensiv. Care Med*. 2014;40:1303–1312.
5. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:685-70.
6. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373(15):1445-56.
7. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J. Clin. Microbiol*. 2011;49:1866–1871.
8. Arastehfar A, Carvalho A, Van De Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis- From Immunology to Treatment. *J. Fungi* 2020;6(2):91.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
10. Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0. 2020. Accessed on May 26th 2020.
11. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020;1:e11.
12. Posteraro B, Torelli R, Vella A, et al. Pan-echinocandin-resistant *Candida glabrata* bloodstream infection complicating COVID-19. A fatal case report. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:163.
13. Vidal CG, Sanjuan G, García EM, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-88.
14. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin. Infect. Dis*. Published online 2020;29. doi: 10.1093/cid/ciaa1298.
15. Koehler P, Arendrup MC, Arikian-Akdağlı S, et al. ECMM CandiReg-A ready to use platform for outbreaks and epidemiological studies. *Mycoses*. 2019;62(10):920-927.

16. A Cornely O, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18:19–37.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.