

İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Yoğun Bakım Ünitesinde

Profilaksi ve tedavi stratejileri

Prof. Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Yoğun bakımda invazif fungal enfeksiyonlar

- *Candida* spp. (%88)
- *Aspergillus* spp. (%7)
- Zygomycetes (Rhizopus, Mucor, Lichtheimia)
- *Fusarium* spp.
- *Trichosporon* spp.
- *Cryptococcus* spp.

Dimopoulos G, et al. Journal of Critical Care 2013

Sipsasa NV, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2012

Garnacho-Montero J, et al. Rev Esp Quimioter 2013

Kandidemi

- ***Kandidemi vakalarının yarısı YB'da***

Kullberg BJ, et al. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 5): 1–12

Yoğun Bakımda Antifungal Tedavi



Zaman

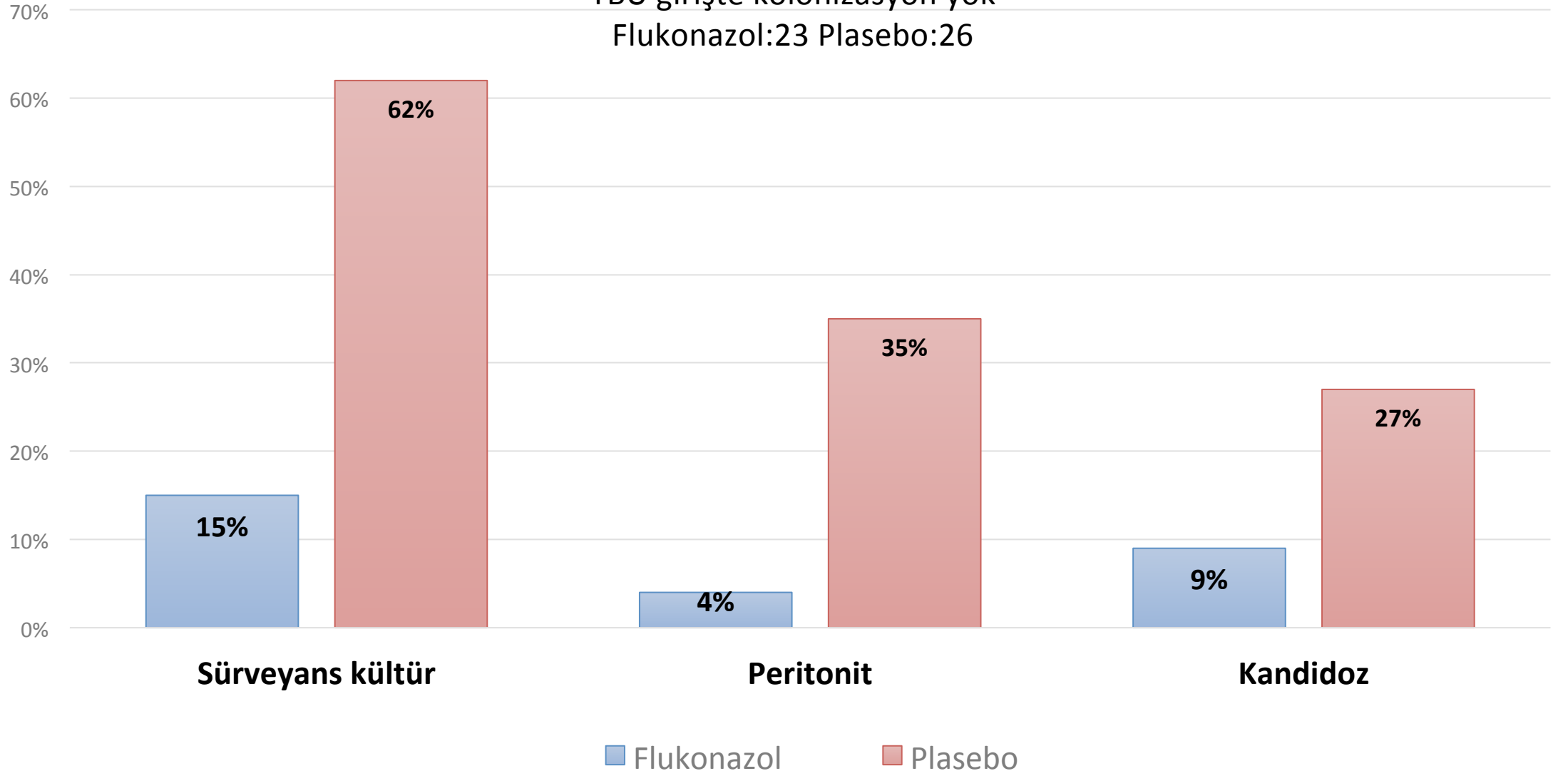


Profilaksi

- Flukonazol 400 mg/gün
 - Kandidemi insidansının yüksek olduğu üniteler
 - Yüksek riskli hastalar (SVK, TPN, GI cerrahi, kandida kolonizasyonu)
 - İnvaziv kandidoz riskini azaltır, ancak uzun dönem sağkalıma etkisi yok
 - Direnç artışı veya *Candida* türlerinde majör değişiklikle ilişkili değil

Hasta grubu	Amaç	İlaç	Ö	K	
Abdominal cerrahi ve tekrarlayan GİS perforasyonu veya anastamoz kaçağı	İntraabdominal <i>Candida</i> infeksiyonundan koruma	Fluconazole 400 mg/day	B	I	Placebo N = 43
		Caspofungin 70/50 mg/day	C	II _u	Single arm N = 19
YBÜ ≥3 gün kalması beklenen cerrahi kritik hasta	Fungal infeksiyon gelişim zamanını geciktirmek	Fluconazole 400 mg/day	C	I	Placebo N = 260
48 saatir MV desteğinde olup ≥72 saat daha MV desteği sürmesi beklenen hasta	İnvasiv kandidoz/ kandidemiden korunma	Fluconazole 100 mg/day	C	I	Placebo N = 204 SDD used
MV, hastanede ≥3 gün, AB, CVC, ve ≥1: parenteral nutrisyon, diyaliz, major cerrahi, pancreatit, sistemik steroid, immunsupresyon		Caspofungin 50 mg/day	C	II _a	Placebo N = 186 EORTC/MSG criteria used
Cerrahi YBÜ hastası		Ketoconazole 200 mg/day	D	I	Placebo N = 57
İnvasiv kandidoz/kandidemi risk faktörü olan YBÜ hastası		Itraconazole 400 mg/day	D	I	Open N = 147
Cerrahi katabolik YBÜ hastası		Nystatin 4 Mio IU/day	D	I	Placebo N = 46

49 abdominal cerrahi, tekrarlayan GIS perforasyonu veya anastomoz kaçağı
YBÜ girişte kolonizasyon yok
Flukonazol:23 Plasebo:26



Profilaksi

- Yakın zamanda abdominal cerrahi geçiren ve tekrarlayan gastrointestinal perforasyonları olan veya anastomoz kaçağı olan hastalar için flukonazol 400 mg/gün (kanıt düzeyi BI)

ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl. 7): 19–37

Yüksek riskli hasta grubunda düşünülebilir
İnvazif kandidoz oranı (%5) yüksek YBÜ
Flukonazol
Zayıf öneri orta düzey kanıt
IDSA 2016

Ampirik

- Retrospektif, kontrol grubu olmayan alıřmalar
- Ampirik AF tedavi alıp, sonrasında duyarlı etken saptanalarda mortalite düşük
- Ampirik AF tedavi toplam mortaliteyi düřürebilir
- Sadece ateş, AF tedavi için yeterli mi ?

Ampirik

Hasta grubu	Amaç	ilaç	Ö	K
YBÜ hastası, geniş spektrumlu ab yanıt vermeyen ateş, APACHE II >16 270 hasta	Ateşin düşmesi	Fluconazol 800 mg/gün	D	I
YBÜ hastası, yüksek ateş	Mortaliteyi düşürmek	Fluconazol veya ekinokandin	C	II

Olgu 1

- 68 y E
 - Yakınma: sağ yan ağrısı, ateş yüksekliği
 - Özgeçmiş: DM-10 yıldır, KBY-3 yıldır
 - sigara- 60 paket yıl
 - alkol- 40 yıl günde 3 double (3 yıldır içmiyor)
 - 3 yıl önce alkole bağlı karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer tx
- İlaçlar: Certican (everolimus) 0.25 mg 2x1
- Soy geçmiş: özellik yok

Fizik muayene

Bilinç konfü

Ateş 40°, TA:180/100mmHg, Kalp hızı: 120/dk

Bilateral solunum sesleri kaba

Batın muayenesi normal

Pretibial ödem yok

Laboratuvar

Üre	H	181	mg/dL
Kreatinin	H	5.54	mg/dL
Sodyum	L	134	mEq/L
Potasyum		4.3	mEq/L
Klorür		106	mEq/L
Kalsiyum	L	7.9	mg/dL
Magnezyum		1.9	mg/dL
Protrombin Zamanı (süre)		14.4	sn
Protrombin Zamanı (aktivite)	L	75	%
INR		1.2	
APTZ		30.4	sn
CRP	H	41.02	mg/dL

Laboratuvar

SGOT(AST)	H	530	U/L
SGPT(ALT)	H	371	U/L
Alkalen Fosfataz		113	U/L
GGT		16	U/L
Total Protein		6.5	g/dL
Albümin	L	2.9	g/dL
Total Bilirubin		0.52	mg/dL
Direkt Bilirubin	H	0.36	mg/dL
LDH	H	723	U/L
CK	H	9392	IU/L
CK-MB	H	139	U/L
Miyogloblin		>3000	ng/mL

- Lökosit:15.400/mm, %85 PNL
- AKG de laktat 1.8 HCO₃:14 pH:7.30
- İzleminde konfüzyonunun artması
- Hemodiyalize alındı
- Gram (-) sepsis düşünülerek meropenem başlandı
- Ateş yanıtı alınamadı

Kan kültürü

1. Candida albicans

Antibiyogram Adı	1
Amfoterisin B	S
Flukonazol	S
İtrakonazol	S
Vorikonazol	S
Kaspofungin	S
Posakonazol	S

Maya mantarı üredi.

Kandida türleri	Risk faktörleri
Tüm Kandida türleri	<p>İnvaziv cerrahi işlemler (özl. GIS cerrahisi)</p> <p>Santral venöz kateter</p> <p>Total Parenteral Nutrisyon</p> <p>Nötropeni</p> <p>İmmün baskılayıcı tedavi 1</p> <p>Diabetes mellitus 2</p> <p>Ağır pankreatit</p>

Kandida türleri	Risk faktörleri
Tüm Kandida türleri	Yoğun bakımda uzun yatış süresi Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı Kanser kemoterapisi, Transplantasyon 3 H2 reseptör blokörü kullanımı Prematüre yenidoğan 4 Renal yetmezlik/hemodiyaliz Mukozal kandida kolonizasyonu Bakteriyel enfeksiyon

Mayr A, et al. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 1): 1–12

Mikulska M, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 8(8): 755-65.

Nötropenik olmayan kandidemili hastalarda tedavi (ESCMID 2012-IDSA 2016)

- Anidulafungin 200/100 mg

- Caspofungin 70/50 mg

- Mikafungin 100 mg



EKİNOKANDİNLER

- Liposomal Amfoterisin B 3 mg/kg

- Vorikonazol 6/3 mg/kg/gün

- Flukonazol 400–800 mg

İlaç etkileşimi

Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
<ul style="list-style-type: none">○ Cyclosporine○ Tacrolimus○ Rifampicin○ Efavirenz○ Nevirapine○ Dexamethasone○ Phenytoin○ Carbamazepine	<ul style="list-style-type: none">○ M. Mofetil○ Cyclosporine○ Tacrolimus○ Prednisolone○ Sirolimus○ Nifedipine, Fluconazole○ Ritonavir○ Rifampicin	Bilinen ilaç etkileşimi yok

George Dimopoulos et al. How to select an antifungal agent in critically ill patients ☆ Journal of Critical Care (2013) 28, 717–727

Tedavi-izlem

- Andilofungin 200/100mg/gün başlandı
- 24 saat içinde ateş yanıtı alındı
- KBY, son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edildi
- Hemodiyaliz kateteri takıldı
- Rutin hemodiyalize başlandı



Kontrol kan kùltùrleri ne zaman alınmalı?

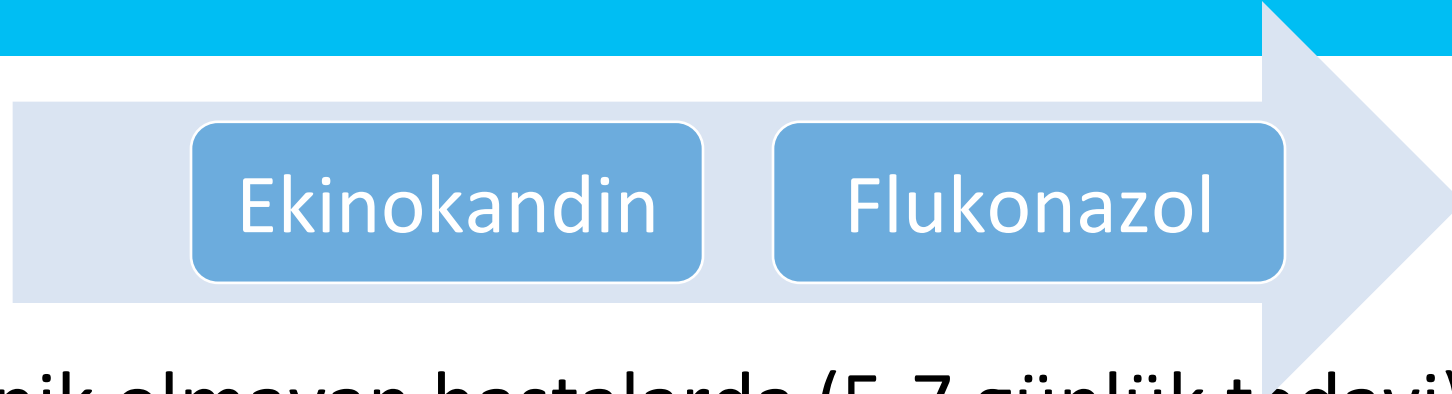
- ESCMID; Günde en az bir tane
- IDSA; Her gün veya gün aşırı

Tedavi-izlem

- 10 gün parenteral anidulofungin tedavisi
- Kan kültürlerinde üreme olmadı
- KCFT leri düzeldi
- Flukonazol 400 mg/gün----- 10 gün

Tedavi süresi → Son negatif kan kültüründen sonra 2 hafta

De-eskalasyon



- Nötropenik olmayan hastalarda (5-7 günlük tedavi)
 - Klinik durum stabil
 - *C. albicans* veya flukonazole duyarlı Candida türü ürerse,
 - Tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması

Olgu 2

- 67 yaş, E
- Opere karaciğer kist hidatiği (3 ay önce)
- Çekum ve transvers kolon perforasyonu + batın içi apse nedeniyle operasyon
- Septik şok, solunum yetmezliği ----- YBÜ, MV

1. gün

- Adrenalin, noradrenalin, dobutamin
- Hipotermik, Lökosit: 6000/mm³, CRP: 2,6 mg/dL, Prokalsitonin: 5,1 µg/L
- Ampirik meropenem 3X1 g iv

2. gün

Noradrenalin, parenteral nütrisyon
Normotermik, Lökosit: 10,200/mm³,
CRP: 7,5 mg/dL, Prokokalsitonin: 31,5 µg/L

3. gün

- Noradrenalin devam
- Normotermik, lökosit 9,100
- CRP:13,6 Prokalsitonin:39,5
- Kaspofungin 70/50mg

5. gün

- Lökosit 9,600, CRP 10,2, enteral + parenteral nütrisyon
- Mini BAL: *Acinetobacter* spp.
- Kolistin + Tigesiklin
- Kaspofungin

10. gün

Spontan solunumda

Hemodinamik olarak stabil

Oral gıda + enteral nütrisyon

Kolistin, tigesiklin, Kaspofungin

Genel Cerrahi YBÜ transfer

Olgu 3

- 44 yaşında, kadın
- Brid ileus, jejunum perforasyonu (Genel Cerrahi operasyon)
- Postop solunum yetmezliği, hipotermi, septik şok → YB (MV)
- Noradrenalin
- Meropenem

3. gün

- Noradrenalin,
- TPN
- Meropenem tedavisi altında yüksek ateşi mevcut (39,3)
- Lökosit:16,600, CRP:26,3 Prokalsitonin:9,5

- ARDS (PEEP:14, PS:20, FiO2:1,0)---Prone pozisyonu

- Kan kültürlerinde üreme yok

- Ampirik teikoplanin eklendi

4. gün

- İdrarda *Candida* spp.

Solunum / idrardaki üremeler

- Enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmeyen kandida üremeleri
- Risk faktörleri olan
- Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda
- İnvazif kandida enfeksiyonunu habercisi olabilir

Asemptomatik Kandidüri

- Predispoze faktörü düzelt: üriner kateteri çıkar
- Antifungal tedavi yüksek riskli gruplar hariç önerilmez

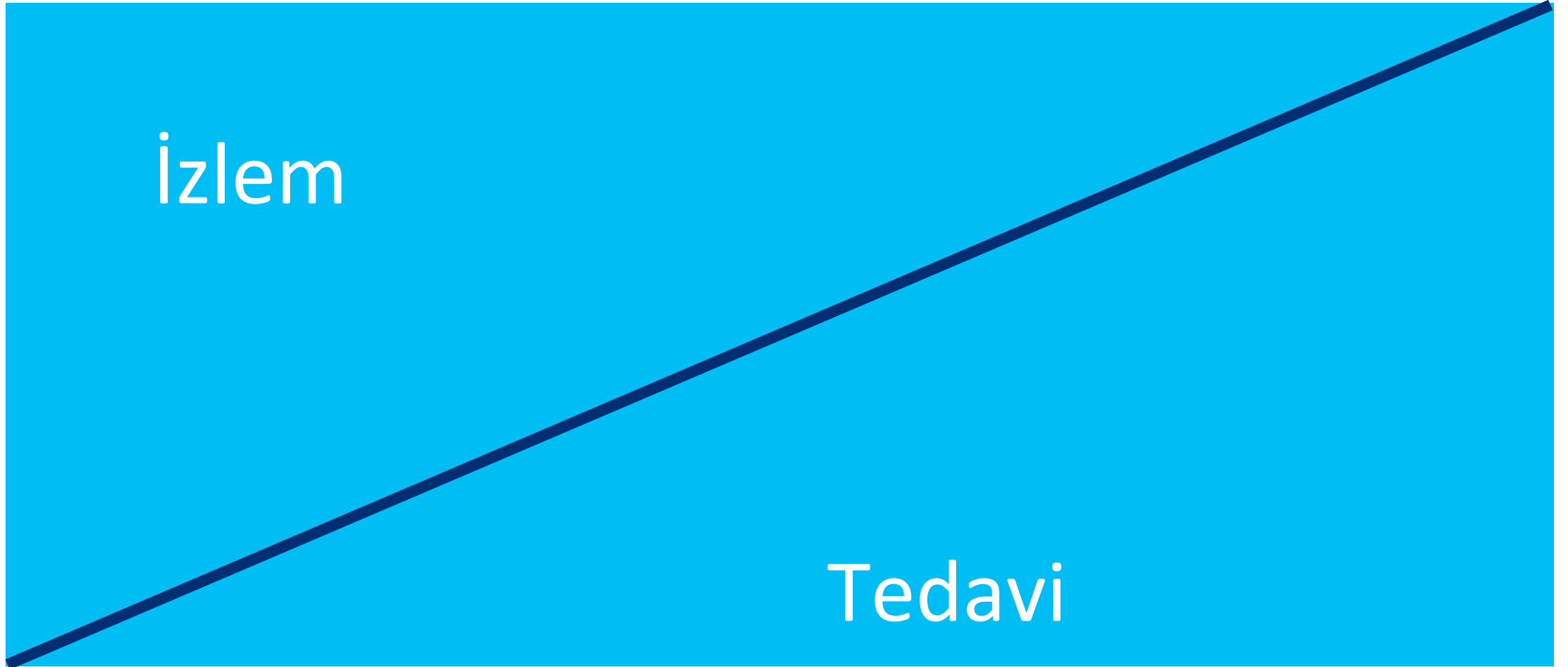
Nötropeni

Çok düşük ağırlıklı bebek (< 1500 g)

Ürolojik girişim uygulanacak hasta

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

Solunum / idrardaki üremeler



Kandidüri

- Kandidüri kandidemi ile ilişkili olabilir
- Kandidemik hastaların %46-68'inde kandidüri saptanmış.

Bross J, et al. Am J Med 1989;87:614-620

Charles PE, et al. Intensive Care Med 2003;29:2162-2169

- Kandidürili hastaların %4.3'ünde kandidemi saptanmış.

Jain M, Dogra V, et al. Indian J Pathol Microbiol. 2011 Jul-Sep;54(3):552-5.

- Üriner tıkanıklık kandidemi riskini artırır

Toya SP, et al. *Journal of Hospital Infection* 2007; 66: 201-206

Kandidüri

- Asemptomatik kandidürde kandidemi risk faktörlerini değerlendirir.
- Düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, nötroopenik ve ürolojik cerrahi öncesi uygulanacak hastalarda tedavi et
- İdrar kültürünü tekrar ederek kontaminasyonu dışla
- Kolonizasyon indeksini değerlendirir

4. gün

Kolonizasyon taraması

- 7 bölgeden örnek alındı
 - İdrar
 - DTA
 - Ağız sürüntü
 - Dren sıvısı
 - Dren çevresi sürüntü
 - Rektal sürüntü
 - Koltuk altı sürüntü

5(+)

- Mikafungin 100 mg

6. gün

- DTA: *Acinetobacter* spp.
- CRP 29.4, Prokalsitonin 11.9
- Kolistin + Tigesiklin + Mikafungin
- Anastomoz kaçağı →
- Genel Cerrahi kaynak kontrolü
- MV, hemodinamik olarak stabil
- Kolistin + Tigesiklin + Mikafungin
- 20. günde genel durumu iyi, GC sevk



BAKTERİYOLOJİ LABORATUVARI TEST SONUCU

: 2734808 Doğum Tarihi : 15/02/1971
: 2012035761 Cinsiyeti : K
: FİLİZ TUTU İstem Tarihi : 25.01.2015 23:33:48
: Derin trakeal aspirasyon (Bakteriyoloji) Lab. Kabul Tarihi : 25.01.2015 23:41:42
: ANEZTEZİ SERVİS Sonuç Tarihi : 28.01.2015 09:58:17
: Prof.Dr. MEHMET UYAR Rapor Basım Tarihi : 01.02.2015 21:38:46

1. *Acinetobacter baumannii* complex
(Üreme Düzeyi : 100.000 Koloni/ml)

Antibiyoqram Adı	I
Colistin	S
Ampisilin/sulbaktam	R
Sefepim	R
Doksisiklin	I
İmipenem	R
Meropenem	R
Amikasin	S
Siprofloksasin	R
Trimetoprim/sulfametoksazol	R
Seftazidim	R
Levofloksasin	R
Sefoperazon/sulbaktam	R
Tetrasiklin	R
Tigesiklin	S

YBÜ ampirik AF tedavi Ateş bazlı yaklaşım

YBÜ ampirik AF tedavi

Ateş bazlı yaklaşım

- YBÜ
- Geniş spektrumlu ab rağmen düşmeyen ateş
- Santral kateter
- APACHE II >16

- Flukonazol(800 mg/gün 14 gün) / plasebo

- Fark yok

Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:83–90.

Ampirik tedavi - Nötropenik olmayan hasta (invaziv kandidozdan şüphelenildiğinde)

YBÜ hastasında ampirik antifungal tedavi,

- İnvaziv kandida infeksiyonu için risk faktörlerinin varlığında,
- Ateşi açıklayacak başka bir neden yoksa,
- Kandida serolojisi pozitifse ve/veya steril olmayan bölgelerden alınan kültür (+)

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

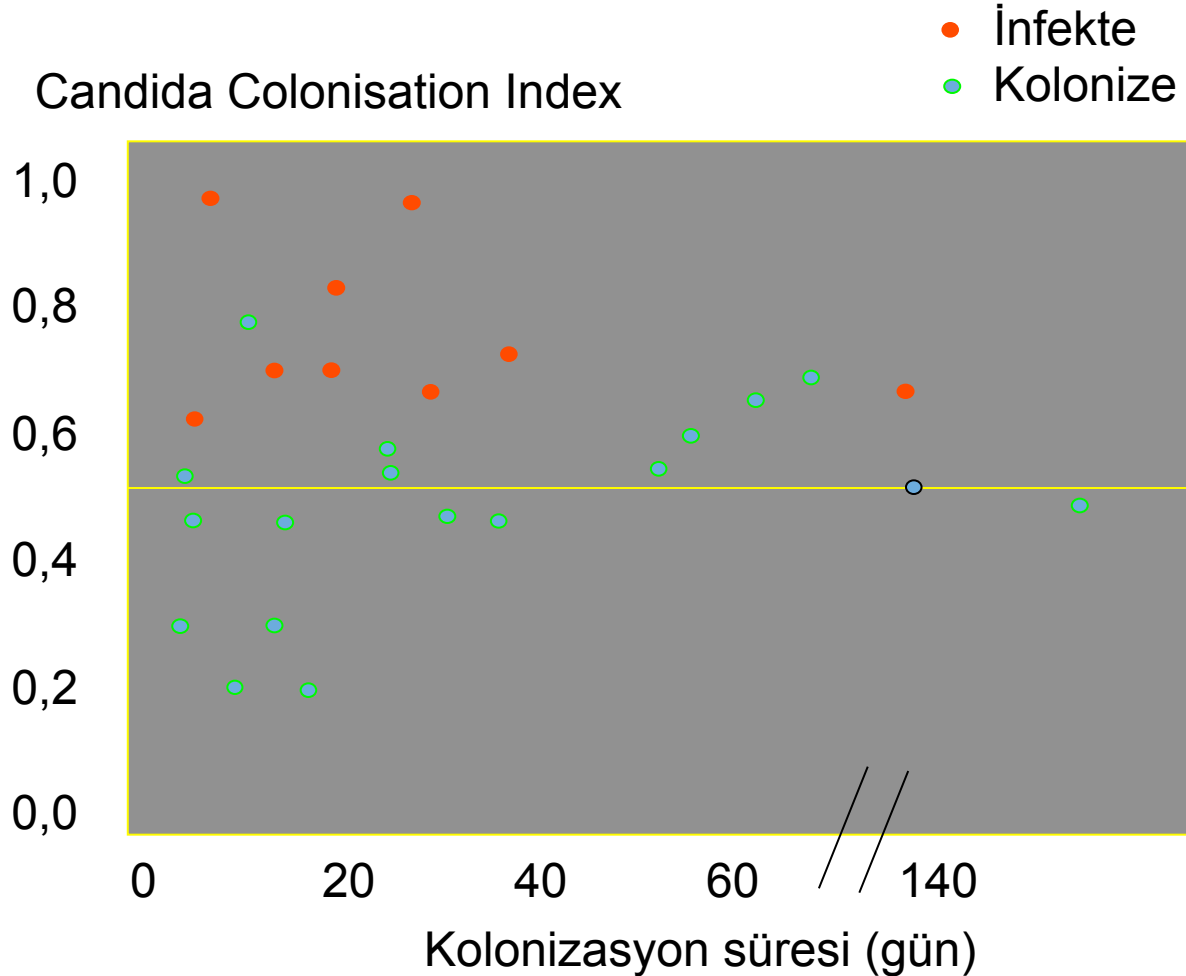
Yüksek risk grubu

- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyon
- Anastomoz kaçağı
- Akut nekrotizan pankreatit

Ampirik tedavi süresi

- Tedaviye klinik ve laboratuvar olarak yanıt veren hastalarda
 - Kandidemideki gibi
- Tedaviye yanıt vermeyen olgularda
 - ampirik tedavi sonlandırılmalıdır

Kolonizasyon/İnfeksiyon



- Prospektif kohort çalışması
- 5 farklı bölge/hasta
- Kolonizasyon İndeksi :

$$\frac{\text{Kolonize bölge sayısı}}{\text{Örnek alınan bölge sayısı}}$$

KKİ >0.5
Klinik önemi

Candida skoru

- Lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri olarak belirlenen

- Sepsis : 2 puan
- Multifokal kandida kolonizasyonu : 1 puan
- Cerrahi : 1 puan
- TPN : 1 puan

- Sınır değeri: 2.5 (%81 duyarlı, %74 özgül)
- Eğer bir hastanın *Candida* skoru >2.5 ise invaziv kandidoz riski 7.75 kat fazla
- Erken tedavi başlamada ve antifungallerin aşırı kullanımını önlemede değerli

RESEARCH

Open Access

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

Brunella Posteraro¹, Gennaro De Pascale², Mario Tumbarello^{3*}, Riccardo Torelli¹, Mariano Alberto Pennisi², Giuseppe Bello², Riccardo Maviglia², Giovanni Fadda¹, Maurizio Sanguinetti¹ and Massimo Antonelli²

	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD %	NPD %
BG eşik değeri 80 pg/ml	92.9	93.7	72.2	98.7
Kandida skoru ≥ 3	85.7	88.6	57.1	97.2
Kolonizasyon indeksi ≥ 0.5	64.3	69.6	27.3	91.7
BG + kandida skoru	100	83.5	51.8	100

Olgu 4

- 17 y, Erkek, 60 kg
- 1 yaşında ansefalosel tanısıyla opere
- Ventriküloperitoneal şant
- 7 kez revizyon operasyonu
- E4M5 bilinç skoru ile beyin cerrahisi kliniğine yatırılmış
- 1 ay sonra entube MV ----anestezi YBÜ

- Beyin cerrahisinde aldığı ted
 - Vankomisin (14. gün)
 - Meropemnem (5. gün)
- Ateş:38,8 TA:120/80 N: 90
- Lökosit:9600 CRP:9,9 PCT:46
- İnotrop (-)
- Enfeksiyon bulguları
- Solunum sekresyonları: Artmış, pürülan

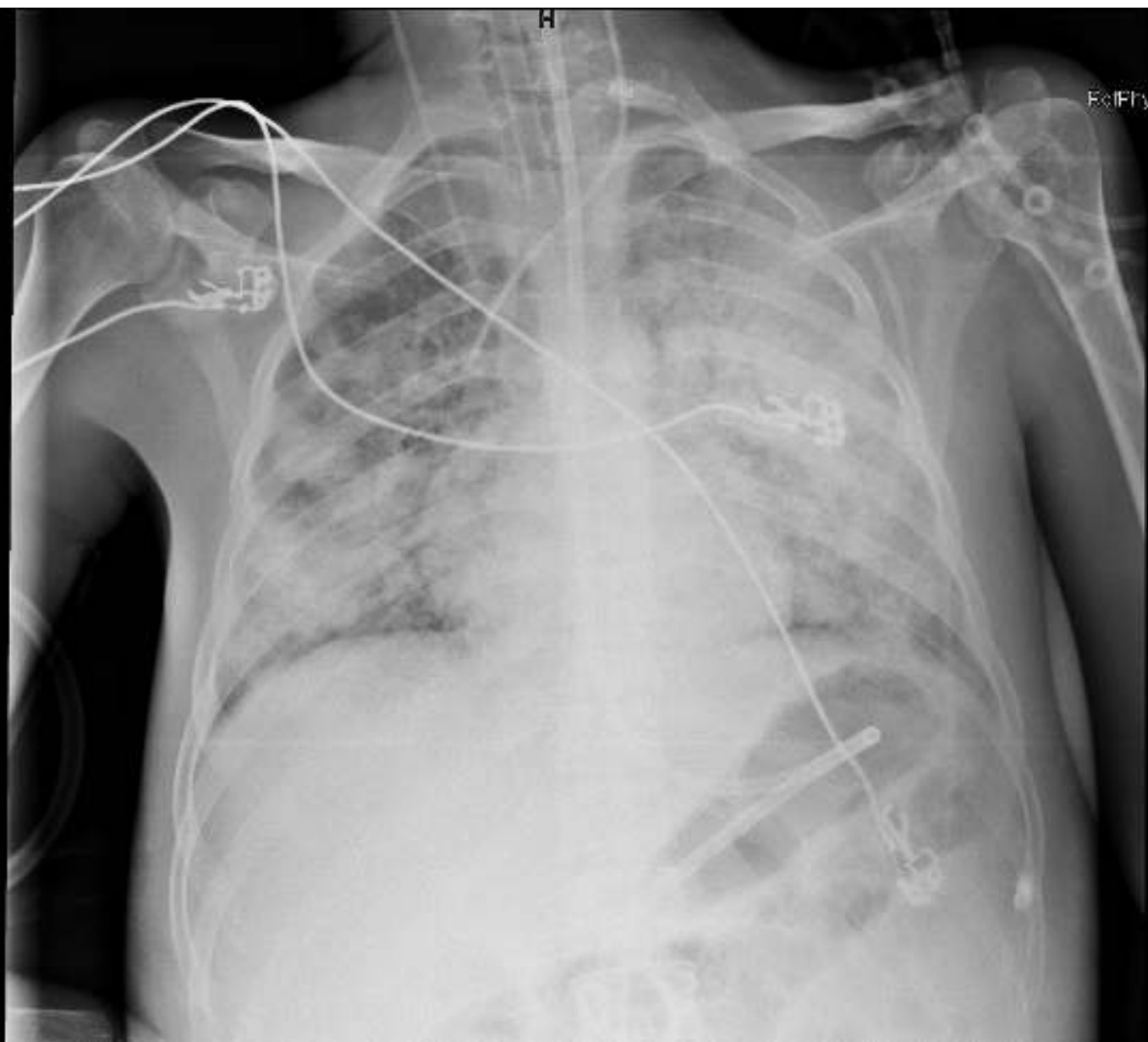
STID
Invent

x 0.403

R

SpatRes 0.000

Gen 0.000
mAs
kV 0.000
Protocol:



Inci

EcifHys:PROF.DR. TANER BALÇI OĞLU
SpatRes:0.000

WV 1097
C 1962

YBÜ 2. gün

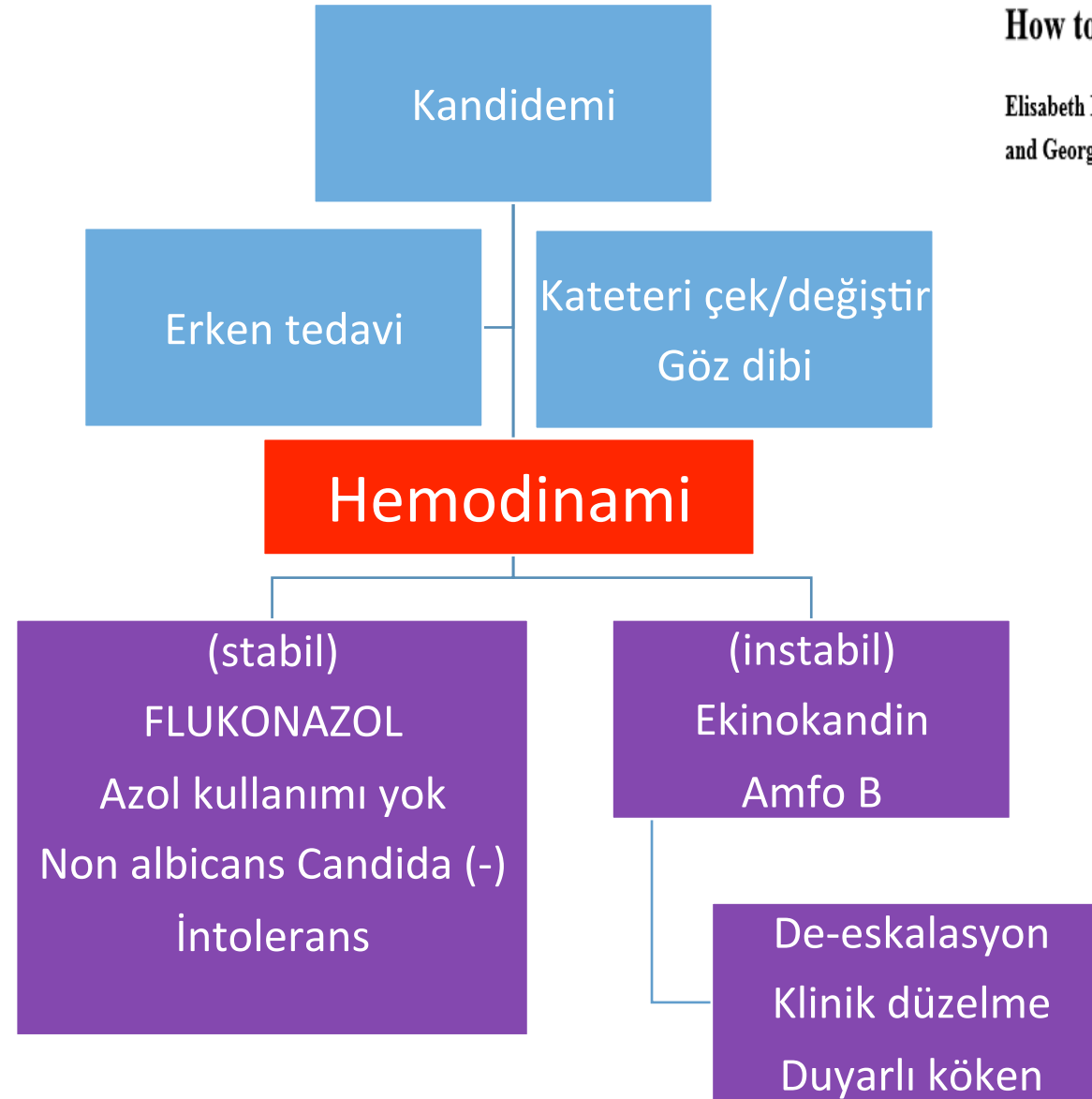
Periferik kan kültürü: <i>Enterococcus faecium</i>		Periferik kan kültürü: <i>Acinetobacter baumannii</i>	
Penisilin	R	Meropenem	R
Gentamisin	R	İmipenem	R
Streptomisin	R	Sefo/sulbaktam	R
Vankomisin	S	Levofloksasin	R
Teikoplanin	S	Netilmisin	S
Linezolid	S	Kolistin	S
Tigesiklin	S	Tigesiklin	S

Tedavi

- Kolistin 1X300mg, 2x150mg iv
- Tigesiklin 2X50 mg iv
- Linezolid 2x600mg iv

YBÜ 3. gün

Periferik kan kültürü: <i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	S
İtrakonazol	S
Vorikonazol	S
Amfoterisin B	S
Kaspofungin	S
Anidulofungin	S



Tedavi

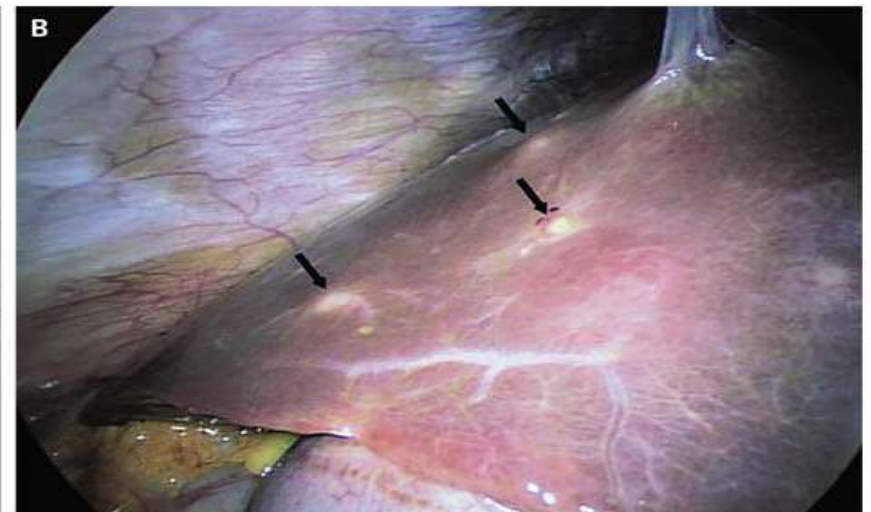
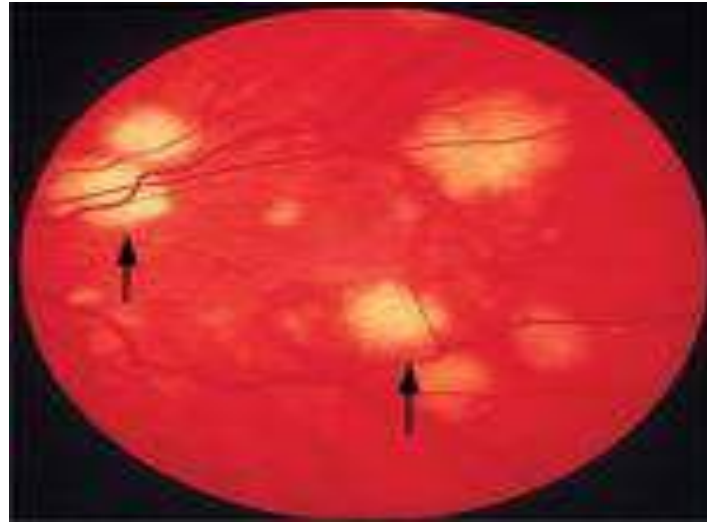
- Flukonazol 12mg/kg-gün
6mg/kg-gün

7. gün

- Alınan kan kültürlerinde üreme yok
- Genel durumu orta, ateşleri devam ediyor



Klinik değerlendirme



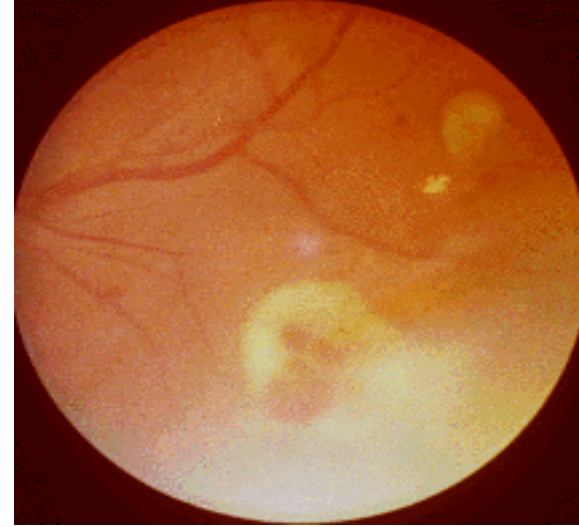
- Göz dibi muayenesi

Korioretinit

Krlkle sonuçlanabilir

MSG study: 29%

Krishna: 26%



Korioretinit varsa tedavi göz dibi muayenesi normalleŖinceye kadar devam ettirilmelidir

- Göz dibi: normal

Ekokardiyografi

7 gün flukonazol tedavisi altında

- Vegetasyon: triküsbüt kapakta 1x1,4 cm hareketli, ekojen kitle
- Ateş 38,7
- Lökosit:13,800
- CRP:19
- PCT:2,6
- KCFT:N
- Böbrek :N

Endokardit

- Doğal kapak endokarditi

Liposomal amfo B 3-5 mg/kg gün ± Flusitozin 4x25mg/kg

Yüksek doz ekinokandin

Caspofungin 150 mg/gün

Mikafungin 150 mg/gün

Anidulofungin 200 mg/gün

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

- Ardışık tedavi: Flukonazol 800/400 mg gün (12-6 mg/kg)

Kandida flukonazol duyarlı

Klinik stabil

Kan kültürü negatif

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

Endokardit

- Ardışık tedavide diğer azoller flukonazole dirençli kökenlerde önerilir.

(Zayıf öneri, çok düşük düzey kanıt)

- **Kapak replasmanı önerilir.**

- Tedavi replasman sonrası komplikasyon yoksa 6 hafta daha sürdürülür.

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

- Kapak replasmanı yapılamıyorsa uzun süreli flukonazol süpresif tedavisi

- Yapay kapak endokarditi doğal kapak endokarditi ile aynı

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

- Liposomal amfo B 5 mg/kg
- 2 haftalık tedavi-- alınan kan ve BOS kültürleri (-)
- EKO kontrol (-)
- Şant çekildi (VP şanta geçildi)

20.gün



- Yatışının 3. ayında tekrarlayan şant enfeksiyonları nedeniyle exitus

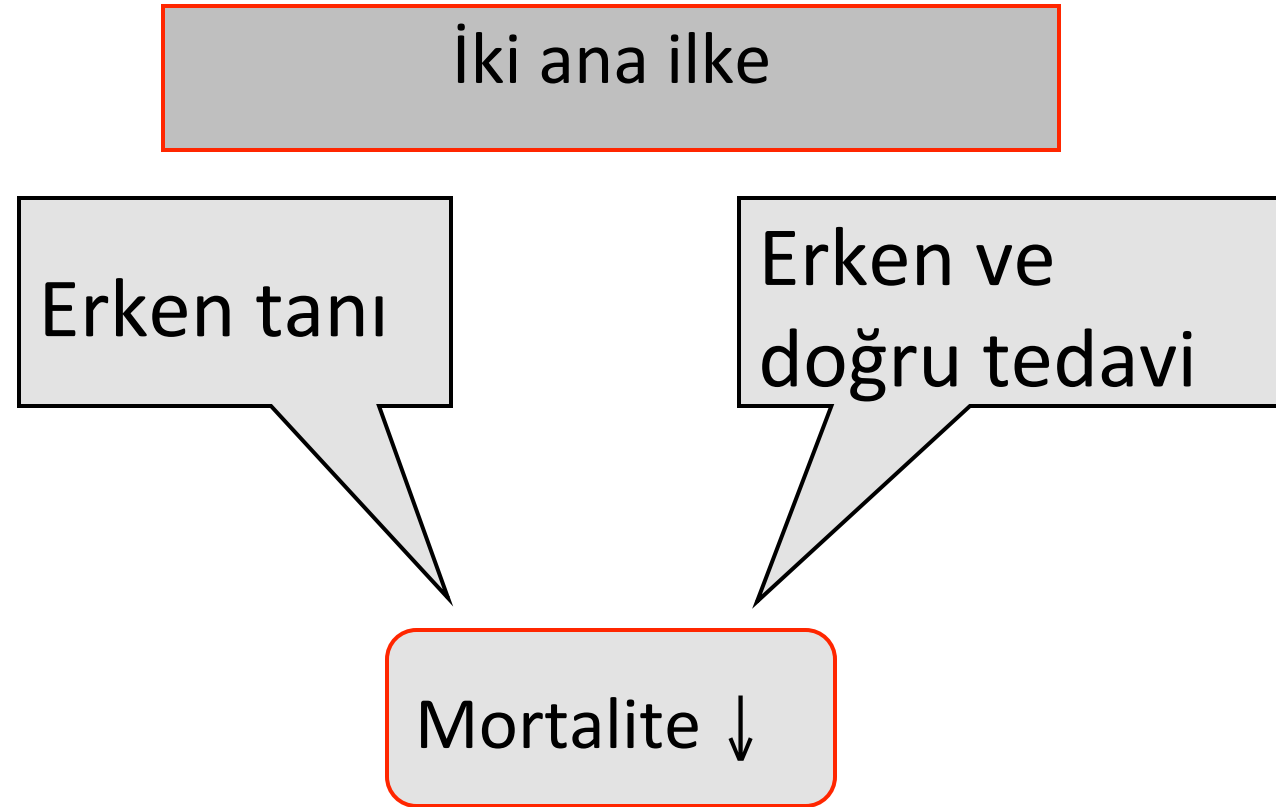


Kateter / Mortalite

Çıkarılan %28

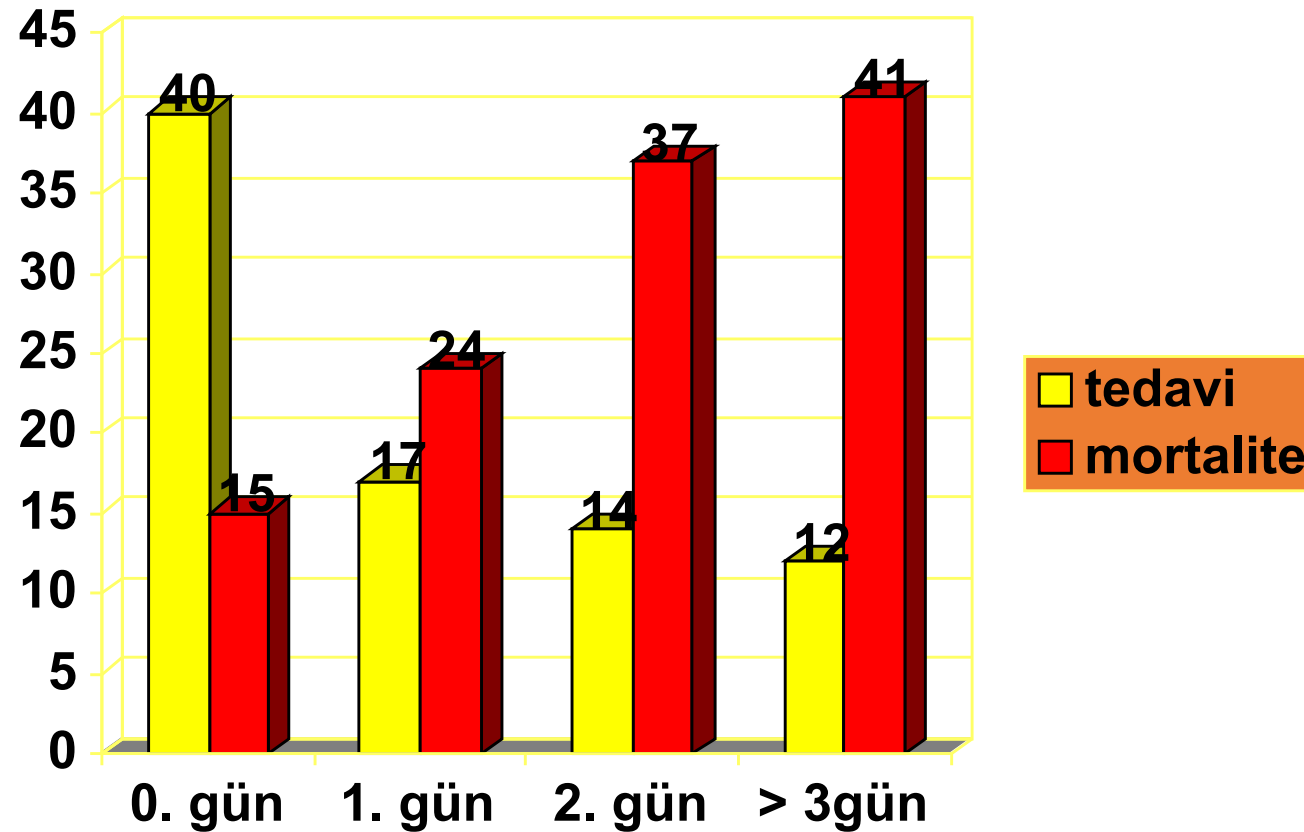
Çıkarılmayan %41

YBÜ'de invaziv kandida infeksiyonlarının tedavisi



Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study

Kevin W. Garey,¹ Milind Rege,¹ Manjunath P. Pai,² Dana E. Mingo,³ Katie J. Suda,⁴ Robin S. Turpin,⁵ and David T. Bearden⁶



Tedavi / Mortalite

Ekinokandin %27

Diğer %36

Klinik tablo	Primer	Alternatif	Yorum
SSS kandidozu	LAB ± Flusitozin başlangıçta birkaç hafta, sonra FL ile semptomlara düzeline kadar devam		Ventriküler kateter varsa çıkarılmalıdır
Candida endoftalmiti	Kandidemisi olan bütün hastalar tedavinin erken döneminde en az bir kez endoftalmit açısından değerlendirilmelidir (All)		
Endokardit	K-AB, LAB, Ekinokandin	Stabil hastada etken duyarlıysa ve kan kültürleri negatifleşmişse FL'e geçilir	Kapak replasmanı kuvvetle önerilir. Prostetik kapak değişmemişse ömür boyu supresyon tedavisi
Solunum örn.den Candida izolasyonu	Tedavi önerilmez	-	Tedavi için histopatolojik kanıt gereklidir
Orofarengeal kandidoz	Nistatin süsp., FL	ITR, VO, K-AB, POS, Ekinokandin	7-14 gün süre ile
Özofageal kandidoz	FL, Ekinokandin, K-AB	ITR, VO, POS	14-21 gün süre ile

Solunum örnekleri: Kandida

- Solunum sekresyonlarında kandida üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir nadiren tedavi gerektirir.

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

- Ciddi immünsüpresif hastada invazif kandida enfeksiyonunu araştır.

YBÜ'de Solunum Yolu Örneklerinden Kandida İzolasyonu

2004-2006
17-yataklı YBÜ
1900-yataklı hastane

1587 yatış

301 ölüm (%19)

232 otopsi (%77)

135 pnömonili hasta (%58)

97 hastada pnömoni yok (%42)

77 hastada sol. örneklerinde *Candida* (+)

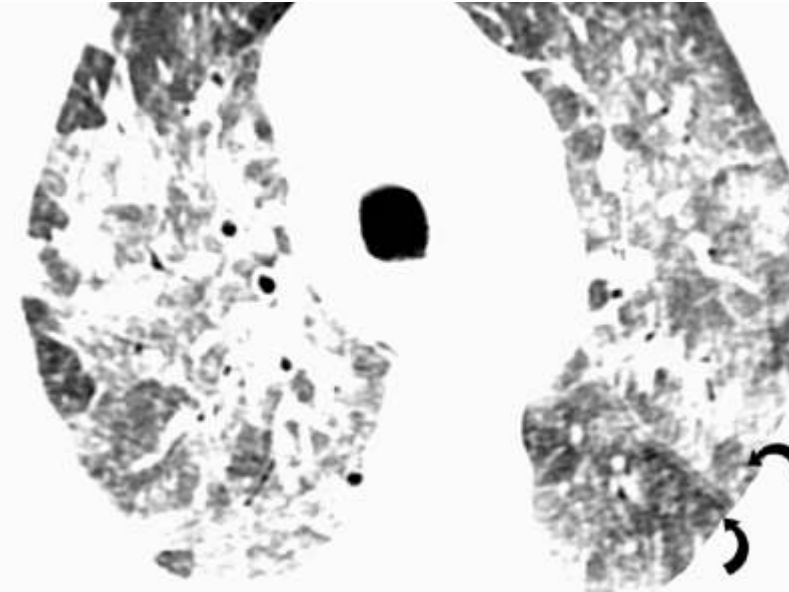
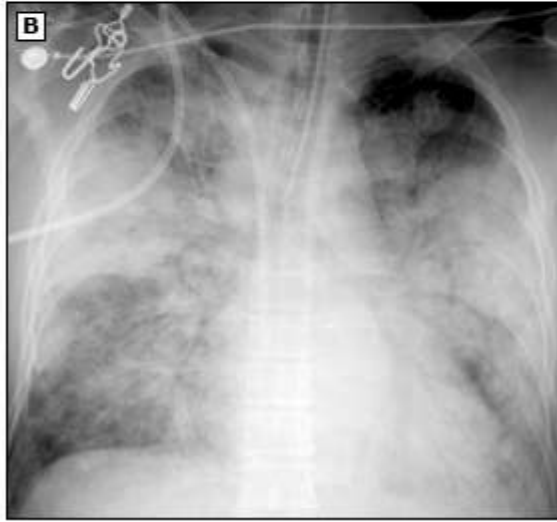
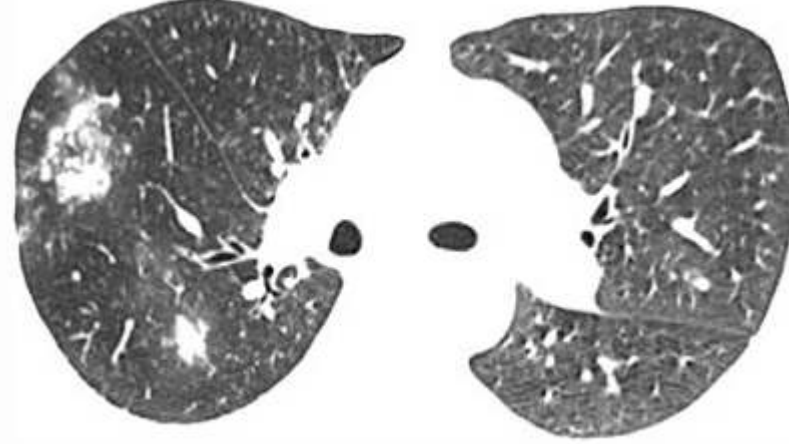
58 hastada sol. yolu örneklerinde *Candida* (-)

Candida pnömonisi
N=0

Conditions	Patients
Chronic obstructive pulmonary disease	16
Cirrhosis	13
ARDS ^a	10
Hematological malignancy	9
Solid organ malignancy	7
Cardiogenic shock	5
Systemic disease	5
Miscellaneous ^b	5
Solid organ transplant recipients	5
Pancreatitis	2

Olgu 5

- 51 y erkek, inşaat sektöründe kuyudan su çekme işi yapıyor
- Bilinen hastalığı olmayan, 2 hafta önce başlayan ateş, öksürük, balgam, hemoptizi, ilerleyici nefes darlığı nedeni ile 5 gündür gemifloksasin kullanmakta iken şikayetlerde artış nedeni ile acil servise başvurdu.
- Hipoksi, lökositoz ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanan hasta solunum yetmezliği nedeni ile entübe edilerek ampirik tedavi olarak piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin ve oseltamivir başlandı.



her iki akciğerde yaygın buzlu cam dansiteleri ve yaygın amfizematöz alanlar

Olgu 5

- Tedavinin 5. gününde ateşi devam eden hasta piperasilin/tazobaktam kesilerek meropenem ve teikoplanin tedavileri başlandı.
- Gönderilen solunum yolu viral panelinde H1N1 influenza virüs (+)
- Oseltamivir tedavisi 5 güne tamamlandı.

Olgu 5

- Yatışının 5 gününde hipotansiyonu devam eden hastanın, iki gün ara ile alınan endotrakeal aspirat (ETA) yaymasında septalı hif yapan küf mantarları saptandı ve kültürde *Aspergillus fumigatus* üremesi oldu.
- Eş zamanlı gönderilen serum galaktomannan değeri 0.15 ng/ml



İnvazif Aspergilloz

- YBÜ'de İFi'nin majör etkeni *Candida*'lar, ancak İA da değişen oranlarda YBÜ hastalarında bildirilmekte
- Retropsektif otopsi kontrollü bir çalışmada hastaların %6.9'unda İA'nın histopatolojik ve mikrobiyolojik kanıtı saptanmış. Bu hastaların %70'i ise immünyetmezlikli değil
- Mortalitesi ise %80

YBÜ hastalarında İA

- Bir çok YBÜ'de oranlar çok yüksek olmadığından, kolaylıkla gözden kaçmakta ve uygun tedavinin başlaması geciktiğinden mortal seyretmektedir.
- Tanıda sıkıntılar var. Mikrobiyoloji + klinik + radyoloji + konak risk faktörü (İY, KS, KOAH, dekompanse siroz)
 - Kültürün duyarlılığı %30
 - PCR'nin değeri düşük
 - BAL'da galaktomannan en iyi test olarak görünüyor (duyarlılık %80). Ancak seri ölçümler sıkıntılı
- Gerçek insidansının daha fazla olduğu düşünülüyor

Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections

Nancy F. Crum-Cianflone^{1,2}

Invasive pulmonary aspergillosis in severe complicated influenza A

Han-Siong Toh^a, Ming-Yan Jiang^{b,*}, Hung-Tza Tay^a

Pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patient with acute respiratory distress syndrome during A (H1N1) infection

Postinfluenza A(H3N2) refractory invasive pulmonary aspergillosis

Yee-Huang Ku^a, Yin-Ching Chuang^a, Wen-Liang Yu^{b,c,*}

 Open Access Full Text Article

Post-influenza aspergillosis, do not underestimate influenza B

Invasive Aspergillosis Complicating Pandemic Influenza A (H1N1) Infection in Severely Immunocompromised Patients

Carolina Garcia-Vidal,^{1,2} Pere Barba,³ Montse Arnan,⁴ Asunción Moreno,⁵ Isabel Ruiz-Camps,^{6,2} Carlota Gudiol,^{1,2} Josefina Ayats,^{7,8} Guillermo Ortí,⁴ and Jordi Carratalà^{1,2}

REVIEW

Invasive Aspergillosis after Pandemic (H1N1) 2009

Asma Lat, Nahid Bhadelia, Benjamin Miko, E. Yoko Furuya, and George R. Thompson III

YBÜ'de İA tanısı

- YBÜ hastalarında İA tanısı daha sıkıntılı. Hematolojik maligniteli hastalarda olduğu gibi, «*possible*», «*probable*», «*proven*» gibi tanımlar yok.
- Klinik bulgular ve tomografi sonuçları nonspesifik
- GM antijen duyarlılığı düşük
- Kültürde *Aspergillus* üremesinin yorumlanması güç (%80'i kolonizasyon kabul edilmekte)

Galaktomannan

- *Aspergillus* hücre duvar komponenti
- Serum/plazma, BAL, BOS ve diğer vücut sıvılarında bulunabilir.
- Farklı hasta gruplarında ve kurumlarda test sonuçlarında önemli varyasyonlar mevcut
- En iyi sonuçlar kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda (duyarlılığı %58, özgüllüğü %95) ve KHN alıcılarında (duyarlılık ve özgüllük %65)
- SOT alıcılarında D/Ö daha düşük

A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients

- 524 YBÜ hastası, ETA'da *Aspergillus* üremesi var
- İnfeksiyonu kolonizasyondan ayırmak için bir algoritim geliştirilmiş
- Algoritmanın NPV'si yüksek (%92). Gereksiz antifungal kullanımını, toksisiteyi ve yüksek maliyeti önlemede faydalı olabilir

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)

2. Compatible signs and symptoms (one of the following)

- Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
- Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
- Pleuritic chest pain
- Pleuritic rub
- Dyspnea
- Hemoptysis
- Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support

3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs

4. Either 4a or 4b

4a. Host risk factors (one of the following conditions)

- Neutropenia (absolute neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$) preceding or at the time of ICU admission
- Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
- Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, $> 20 \text{ mg/d}$)
- Congenital or acquired immunodeficiency

4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.

Olgu 5

- Vorikonazol
- Hemoptizinin devamı nedeni ile 8 gün sonra çekilen Toraks Tomografisinde sağ akciğer apikal segmentte 14 mm kavite gösteren düzensiz sınırlı dansite artımları yaygın yamasal konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleri saptandı.
- Tüberküloza yönelik gönderilen mikrobiyolojik tetkiklerde pozitiflik ve romatolojik patoloji saptanmadı. Vorikonazol tedavisinin 2. gününde hipotansiyonu düzeldi, 10. gününde ateş yanıtı alındı.

İnvazif kandida enfeksiyonlarında mortalite %40

- *Tanı zordur*
- *Kan kültür pozitifliği % 50*
- *Risk faktörleri göz önüne alınmalıdır*
- *Kandidemi varlığında ilk tercih ekinokandin olmalı*
- *Batın içi cerrahi + anastomoz kaçağı, pankreatit varlığında kandida enfeksiyonu riski yüksektir*
- *Kandidemi varlığında santral kateter çekilmelidir*
- *Tedavi süresi son (-) kan kültürü sonrası 14 gün*
- *De-eskalasyon*
- *Göz dibi ve ekokardiyografi unutulmamalıdır*