



Mehmet Akif Yazar,
Aytuna Kuzucuoğlu,
Mehmet Barış Açıkgöz

Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Olgusu

Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Intensive Care Unit: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 06.08.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 11.09.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu,
Mehmet Barış Açıkgöz
Nevşehir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Nevşehir, Türkiye

Mehmet Akif Yazar (✉),
Nevşehir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Nevşehir, Türkiye

E-posta: makifyazar@hotmail.com
Tel.: +90 505 566 57 58

ÖZ İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA) yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) nadir görülen bir enfeksiyondur. Bu olguda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) nedeniyle YBÜ'de takip edilen bir hastada karşılaşılan İPA olgusunu tartışmayı amaçladık. KOAH tanısı olan 58 yaşındaki hasta, YBÜ' müze solunum yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Hastanın öyküsünde KOAH dışında ek bir hastalığı yoktu. Radyolojik incelemelerinde direkt akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar, toraks tomografisinde yaygın infiltratif görünüm mevcuttu. Alınan bronkoalveolar lavaj kültüründe aspergillus üredi ve tedaviye kaspofungin eklendi. Tedavisinin 12. gününde kontrol radyolojik görüntüleme sonuçlarının düzeldiği ve kontrol amaçlı kültürlerinde üreme olmadığı gözlemlendi. Fungal enfeksiyonlar, son yıllarda immünsuprese olmayan ve yoğun bakımda yatan, kritik hastalarda giderek artan oranda enfeksiyon etkeni olarak saptanmaya başlamıştır. İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsupresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıklar risk oluşturabilir. Bizim hastamızın KOAH dışında ek bir hastalık olmayıp, uzun süreli steroid kullanımı öyküsü mevcuttu. Yoğun bakım hastalarında kortikosteroid tedavisi, oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, düşük dozda ve kısa süreli olsada, steroid tedavisi İPA açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda belirti ve bulgular atipik olduğundan İPA tanısını erken dönemde koyabilmek oldukça zordur. Hastamızın erken dönemde alınan trakeal aspirat kültüründe aspergillus üremesi, hastalığın tedavisine erken başlanmasını sağlamıştır. Geniş çaplı çalışmalar olmamakla birlikte, başka ek hastalığı bulunmayan, YBÜ'lerine KOAH alevlenmesi ile yatırılan ve steroid tedavisi alan hastalarda da İPA gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aspergillozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, steroid

SUMMARY Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an infection rarely seen in intensive care units (ICU). We aimed to discuss the case of IPA found in a patient followed up in our ICU due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A 58-year old patient diagnosed with COPD has been admitted to our ICU due to respiratory failure. There were not any other diseases except from COPD. In his radiological imaging there were diffuse bilateral infiltrates in the chest X-ray and diffuse infiltration in the thorax tomography. Aspergillus spp was isolated in the bronchoalveolar lavage sample from patient and caspofungin was added to the treatment. On the 12th day of the treatment, it was observed that the results of the control radiological imaging became normal and there was no isolation in the control cultures. In recent years, fungal infections have been determined at an increasing rate in the patients who are not immunosuppressed and hospitalized in ICU. In the IPA cases, it has been shown that such underlying causes as diabetes, malnutrition, use of steroid, uremia, cirrhosis and COPD may create risk. Our patient did not have other disease except from COPD and there was a story of prolonged using of steroid. Steroids are quite frequently used in the ICUs. In the patients with chronic pulmonary diseases, even if it is low dose and short-term, the treatment of steroid is accepted as a risk factor in terms of IPA. Since signs and symptoms are atypical in this group of patients, it is rather difficult to diagnose IPA in the short term. The isolation of aspergillus in our patient's tracheal aspirate taken earlier enabled us to start the treatment early. Although there are not comprehensive studies, it should be kept in mind that IPA may develop in the patients who is using long-term steroid, is admitted to the ICUs due to COPD exacerbations without any other disease.

Keywords: Aspergillozis, chronic obstructive pulmonary disease, steroid

Giriş

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, son yıllarda immünsuprese olmayan ve yoğun bakımda yatan, kritik hastalarda giderek artan oranda enfeksiyon etkeni olarak saptanmaya başlamıştır (1). Yoğun bakım hastalarında aspergillus türleri nadir görülmesine rağmen giderek artan sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak konak direncinde düşme, nötropeni, kortikosteroid ve diğer immünsupresif ajanların kullanımı invaziv enfeksiyon için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Aspergillus türleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve/veya sigara tiryakilerinde olduğu kadar sağlıklı bireylerin de solunum yollarında hiçbir invazyon göstermeden kolonize olabilmektedirler.

Akut invaziv pulmoner aspergillozda (İPA) ise akciğer parankiminde invazyon mevcut olup genellikle ağır immünsüpresyonda meydana gelir. Ancak son yıllardaki araştırmalar İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsüpresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıkların da risk oluşturabildiği gösterilmiştir (2). Biz bu olgumuzda KOAH nedeniyle yoğun bakım ünitemizde (YBÜ) takip edilen bir hastada karşılaşılan İPA olgusunu tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Beş yıl önce KOAH tanısı konan 58 yaşındaki erkek hasta, YBÜ'müze solunum yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Hastanın öyküsünde KOAH dışında ek bir hastalığı yoktu. Daha öncesinde bir kez YBÜ'ye yatış öyküsü mevcuttu. İlaç olarak KOAH hastalığına yönelik bronkodilatatör, β -mimetik ve uzun süre steroid kullanımı vardı. Hasta YBÜ'ye yatışının ilk günü ciddi solunum yetmezliği nedeniyle entübe edildi. Tedavi için levofloksasin 750 mg.gün⁻¹ (ampirik), metilprednizolon 40 mg.gün⁻¹, salbutamol-ipratropium inhaler 600 μ g.gün⁻¹ ve budesonid 400 μ g.gün⁻¹ başlandı. Yapılan radyolojik incelemelerinde direkt akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar, toraks tomografisinde bronkoalveolar dallanmada artış ve yaygın infiltratif görünüm mevcuttu (Resim 1, 2). Hastanın alınan bronkoalveolar lavaj kültüründe Aspergillus üredi ve yatışının 3. gününde tedaviye Kaspofungin flakon 50 mg.gün⁻¹ eklendi. Tedavi 14 güne tamamlandı. Tedavisinin 12. gününde kontrol radyolojik görüntüleme sonuçlarının düzeldiği gözlemlendi ve mekanik ventilatörden ayrılarak ekstübe edildi. Kontrol amaçlı kültürlerinde üreme olmayan hastanın genel durumunun da düzelmesi üzerine göğüs hastalıkları servisine transfer edildi.

Tartışma

Son yıllarda nötropenik olmayan YBÜ hasta grubunda da İPA insidansında artış gözlenmektedir (3). İPA olgularında malign hastalıklar ve immünsüpresif sitostatik tedaviler dışında; diyabet, malnutrisyon, steroid kullanımı, üremi, karaciğer sirozu ve KOAH gibi altta yatan hastalıkların da risk oluşturabildiği gösterilmiştir (2). Bizim hastamızın



Resim 1. Olguya ait direkt akciğer grafisi



Resim 2. Olguya ait akciğer tomografi kesiti

KOAH dışında ek bir hastalığı olmayıp, uzun süreli steroid kullanımı öyküsü mevcuttur. Ek bir hastalığın olmayışı ve KOAH tedavisine yönelik uzun süreli steroid içeren ilaç kullanımının bu tür hastaların fungal enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceğini düşündük. Ayrıca yoğun bakım hastalarında kortikosteroid tedavisi, oldukça sık olarak kullanılmaktadır. Altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, düşük dozda ve kısa süreli de olsa, steroid tedavisi İPA açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Steroidin doku makrofajlarının konisidal etkisini ve monosit aracılı fungal hif hasarını önlediği ve in-vitro olarak aspergillus fumigatusun üremesini arttığı gösterilmiştir (4,5). Olgumuz 1 ay önce yine KOAH alevlenmesi nedeniyle 10 gün YBÜ'sünde kalmış, bu dönemde steroid tedavisi almıştır. Bu hasta grubunda belirtiler ve bulgular atipik olduğundan İPA tanısını erken dönemde koyabilmek oldukça zordur (2). Özellikle nötropenik olmayan hastalarda fungal enfeksiyonların akla gelmemesi tanıyı daha da geciktirebilmektedir. Nötropenik ve ciddi immünespresif hastalarda, düz akciğer grafilerinde herhangi bir değişiklik olmasa bile bilgisayarlı tomografi (BT) önemli bir tanı aracıdır. Yine toraks BT'sinde bir nodül veya infiltratı çevreleyen puslu görüntü yani halo işareti, anjioinvaziv mikroorganizmalar açısından spesifiktir ve uzamış nötropeni durumunda invaziv aspergillozu kuvvetle destekler. Ancak yoğun bakım hastalarında akciğerdeki bu görüntüler, ventilatörle ilişkili pnömoniler, atelektaziler ve ventilatöre bağlı hastalarda oluşabilen plevral sıvı gibi nedenlerle patognomonik değildir. Yoğun bakım hastalarında aspergilloz için uyarıcı olan hava hila belirtisi veya halo işareti gibi bulgular ancak %5 civarında saptanmıştır (2). Bizim hastamızın düz akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk, sağ akciğer majör fissür komşuluğunda, bilateral orta ve alt zonlarda yaygın infiltratif görünüm mevcuttu. Bu görünümle yoğun bakım hastalarına has görüntüler de olabileceği için İPA'ya ait patognomonik bulgular maskelenmiş olabilir.

Pozitif aspergillus kültürüyle birlikte hava yolunda ülserasyonların veya pseudo membranların görülmesi tanıyı destekler ve tedavi başlanmasını gerektirir. Yine solunum örneklerinin mikroskopik incelemesinde septalı hiflerin görülmesinin kolonizasyondan çok invazyon lehine olduğu öne sürülmektedir. Nötropenik olmayan hastada pozitif kültürün yanı sıra alınan örneklerde mikroskopik olarak septalı hif görülmesi tanıyı desteklemektedir. İPA'da ilk seçenek olarak vorikonazol tedavisi önerilmektedir (6). Ayrıca İPA tedavisinde amfoterisin B, kaspofungin, posakonazol klinik etkinliği gösterilmiş antifungal ajanlardır. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğu nötropenik hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılmış ve bu çalışmalarda organ yetmezliği (karaciğer, böbrek, kalp) olanlar dışarıda bırakılmıştır. Oysa yoğun bakım hastaları organ yetmezliği olan, çok sayıda ilaç

kullanan hastalardır. Antifungal ilaçların bu hasta grubundaki farmakokinetiği, YBÜ'de kullanılan ilaçlarla olan etkileşimleri ve ilaç yan etkilerinin nasıl belirleneceğine ilişkin yeterli klinik veri bulunmamaktadır (4). Hastamızın erken dönemde alınan trakeal aspirat kültüründe aspergillus üremesi, hastalığın tedavisine erken başlanmasını sağlamıştır. Hastamızda tedaviye eklenen kapsfungin 12. gününde kontrol trakeal aspirat kültüründe üreme olmadı ve radyolojik görüntülemeler normale döndü. Hastanın kliniğinin de düzelmesi üzerine hasta ekstübe edilip mekanik ventilatörden ayrıldı.

Sonuç

Günümüzde YBÜ'de invaziv fungal enfeksiyonlar artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda YBÜ hastalarında İPA'nın mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu belirlenmiştir (7). Gözlenen bu yüksek mortalitede klinik bulgu ve belirtilerin non-spesifik olması nedeniyle tanıya yönelik incelemede geç kalınmasının payı olduğu kadar, duyarlı ve hızlı tanı testlerinin olmayışının da rolü olduğu düşünülmektedir. İPA'ya bağlı mortalitenin azaltılması, klinisyenlerin öncelikle bu enfeksiyonun farkında olması ve gerekli tanı/tedavi girişimlerini zaman yitirmeden başlatması ile mümkün olabilir. Geniş çaplı çalışmaların olmaması nedeniyle, başka ek hastalığı bulunmayan, YBÜ'lerine KOAH alevlenmesi ile yatırılan ve steroid tedavisi alan hastalarda İPA gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta yoğun bakım ünitesinde yattığı esnada hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Medikal Uygulama: Mehmet Akif Yazar, Mehmet Barış Açıkgöz, Konsept: Mehmet Akif Yazar, Aytuna Kuzucuoğlu, Mehmet Barış Açıkgöz, Dizayn: Mehmet Akif Yazar, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Akif Yazar, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Akif Yazar, Mehmet Barış Açıkgöz, Literatür Arama: Mehmet Akif Yazar, Yazan: Mehmet Akif Yazar, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect* 2006;7(Suppl 2):93-6.
2. Yapar N. Yoğun Bakımda Aspergilloz. *Bamçağ Bülteni*, Ekim 2011;2:D47-50.
3. Timurkaynak F. Yoğun Bakımda Aspergilloz. *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):167-8.
4. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: An emerging fungal pathogen, *Clin Microbiol Infect* 2005;11:427-9.
5. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. *J Infect Dis* 1983;147:160.
6. Maris C, Martin B, Creteur J, Rimmelink M, Piagnerelli M, Salmon I, et al. Comparison of clinical and post-mortem findings in intensive care unit patients. *Virchows Arch* 2007;450:329-33.
7. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621-5.