

Diyabetik Gebe Bir Hastada *Candida Krusei*'nin Neden Olduğu Yaygın Özefajit Olgusunun Tedavi ve Takip Yönünden İrdelenmesi

Kutbettin DEMİRDAĞ, Özlem ÇAĞAŞAR^a

Fırat Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Bu olgu sunumunda 27 yaşında diyabetik gebe bir hastada nadir görülen *Candida krusei* özefajitinin sunulması amaçlanmıştır. İnatçı bulantı, kusma ve üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonuna yönelik verilen ampirik tedaviye cevap alınamaması nedeniyle gastroskopi yapıldı ve kandida özefajiti tanısı konuldu. Ampirik flukonazol tedavisi başlandı. Tedavinin ondördüncü gününde hastanın semptomlarının gerilememesi ve boğazdaki plaklardan alınan kültürde *Candida krusei* üremesi üzerine hastanın tedavisi kaspofungin ile değiştirildi. Takiplerinde şikayetleri azalmakla birlikte ara ara bulantı, kusma, yutma güçlüğü şikayetleri devam eden hastanın tedavisi 81 güne tamamlandı. Tedavi sonunda semptom ve bulguları kayboldu. Sonuç olarak gebelikte semptomatik tedavi ile gerilemeyen inatçı bulantı, kusma ve kilo kaybının eşlik ettiği özefajit olgularında ayırıcı tanıda kandida özefajitinin düşünülmesi, kandida özefajiti saptanan olgularda ise tedavinin planlanması amacıyla kandida tiplendirilmesinin yapılması gerektiği ve hastanın alta yatan hastalıkları göz önünde bulundurularak tedavinin uzun süreli planlanması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, gebelik, *C. krusei* özefajiti

ABSTRACT

The Evaluation of Treatment and Management Candida Esophagitis caused by *Candida krusei* in the Diabetic and Pregnant Patient

In this case report aimed to present a 27-years old diabetic pregnant woman with candida esophagitis caused by *Candida krusei*. Because of refractory nausea, vomiting and unanswered to empiric treatment for upper respiratory tract bacterial infections, gastroscopy was performed and candida esophagitis was diagnosed. Empirical fluconazole treatment was started. At fourteenth day of fluconazole treatment her symptoms did not resolve and candida *krusei* was identified from endoscopic tissue culture therefore her treatment was accepted fluconazole resistant and treatment was changed to caspofungin. Follow-up nausea, vomiting, difficulty swallowing decreased but had been going on sometimes. Patient's treatment was completed at 81 days. At the end of the treatment her signs and symptoms disappeared. In conclusion, candida esophagitis should be considered among the differential diagnosis of pregnant patients who are nonrespondent to symptomatic treatment for refractory nausea, vomiting and weight loss. Additionally etiologic agent and disease progress can be different and therapy should be planned long time considering underlying disease.

Key words: Diabetes, pregnancy, *C. krusei* esophagitis

Son zamanlarda kandida özefajit sıklığı artmaktadır (1-3). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde sıklık daha belirgindir. Kandida türlerinin çoğu sağlıklı erişkinlerin yaklaşık %20'sinde özefagusta kolonize olarak bulunmaktadır (1-4). Kandida özefajitine neden olan en yaygın ve en virülan tür *C. albicans*'dir. Bununla birlikte *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. stellatoidea* gibi diğer türler de nadiren izole edilmiştir (5).

Özefajite neden olan kandida türlerinde sıklıkla kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt etmek zordur. Kandida özefajit gelişimini kolaylaştıran faktörler AIDS, geniş spektrumlu antibiyotik, immünesupresif ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, gastroözefageal reflü hastalığı, özefagus motilite bozuklukları, maligniteler, kronik düşkünlük yaratan hastalıklar, diabetes mellitus, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi endokrin hastalıklar sayılabilir. Endokrin hastalıklar özefagusta fonksiyonel, mekanik obstrüksiyon oluşturarak staz ve mantar büyümesine neden olarak kandida özefajitine yol açarlar (6, 7). Bununla birlikte mantar enfeksiyonlarının

hazırlayıcı ve kolaylaştırıcı faktörlerini tespit etmek her zaman kolay değildir.

Gebeliğin ilk yarısında olan bulantı ve kusmalar genellikle destek tedavi gerektirir. Devam eden semptomların varlığı ve beraberinde kilo kaybı oluşması durumunda üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile ek bir patolojinin varlığı araştırılmalıdır.

Bu olgu sunumunda kandida özefajiti nedeniyle uzun süreli kaspofungin tedavisi verilen diyabetik gebe bir hastanın takip ve tedavi yönünden irdelenmesi; inatçı bulantı, kusma ve kilo kaybıyla başvuran gebelerin ayırıcı tanısında kandida özefajitinin olması gerektiği düşünülmüştür.

OLGU SUNUMU

On altı haftalık gebeliği olan 27 yaşındaki hasta; üç gündür olan boğaz ağrısı, bulantı, çok sayıda kusma ve yutma güçlüğü şikayetleri üzerine başvurduğu hastanemiz acil servisinden diyabetik ketoasidoz ve üst solunum yolu enfeksiyonu ön

^a Yazışma Adresi: Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Fırat Üni. Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye
Tel: +90 424 2333555
e-mail: dr-cagasar@hotmail.com

tanıları ile endokrinoloji kliniğine yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde 11 yıldır tip 1 diyabeti mevcuttu. Fizik muayenesinde ateş 36,6 °C/aksiller, nabız 80/ dk, TA: 100/70 mm Hg, orofarinks hiperemik, uvula ve farinks arka duvarda kirli beyaz, sarı renkli plaklar tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 28.300/mm³, hemogloblin 13.3 g/dl, trombosit 311.000/mm³, açlık kan şekeri 427 mg/dl, AST 23 U/L, ALT 27 U/L, üre 44mg/dl, kreatinin 1.3 mg/dl, NA:134 meq/L, K 5.0 meq/L, klor 117 mmol/L, sedimantasyon 27, idrarda 4 pozitif glukoz mevcuttu.

Yattığı klinikte boğaz kültürü ve plaklardan sürüntü kültürü alındı. A grubu beta hemolitik streptokoksik üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonu düşünülerek prokain penisilin 800.000 ünite 2x1 IU im tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü günü boğaz ağrısının devam etmesi, yutma güçlüğünde, bulantı ve kusma şikayetlerinde artış olması ve orofarinkteki plaklardan alınan sürüntü kültüründe de *Candida spp* üremesi üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından değerlendirildi. Üreyen *Candida spp*, *Candida nonalbicans* olarak tespit edildi. Devam eden yutma güçlüğü nedeniyle hastaya endoskopi yapıldı. Endoskopik incelemede özofagus lümenini aralıksız, çepeçevre saran, kirli beyaz membran, membranın altında kanamalı ve frajil yapıda mukoza ve özofagus peristaltizminin azalmış olduğu tespit edildi. *Candida* özefajit tanısıyla basamak ampirik tedavisi olarak fluconazole 1x200 mg po tedavisi başlandı. Özofagustan alınan biopside patoloji sonucu ülseröz özofajit olarak raporlandı. Özofajit etyolojisi ve ayırıcı tanısını araştırmak amacıyla TORCH markerleri ve AntiHIV bakıldı. HSV tip 1 IgG (+), EBV-EBNA IgG(+), Anti CMV IgG (+), Anti HIV (-) olarak tespit edildi. Bulantı, kusma ve yutma güçlüğü devam eden ve şikayetlerinde gerileme olmayan hastanın fluconazole tedavisinin 14. gününde yapılan kontrol endoskopisinde lezyonların devam ettiği ve önceki endoskopik bulgularla karşılaştırıldığında lezyonlardan beklenen gerilemenin olmaması nedeniyle *Candida nonalbicans*'ın fluconazole dirençli olduğu düşünülerek hastanın fluconazole tedavisi kaspofungin (ilk gün 1x75 mg daha sonraki günler için 1x50 mg iv) tedavisi ile değiştirildi. Tiplendirilmesi istenilen *Candida nonalbicans*, *Candida krusei* olarak tanımlandı ve kaspofungin tedavisine devam edildi. Takiplerinde ciltte gelişen kaşıntılı makülopapüler lezyonlardan lezyonlardan alınan sürüntü kültüründen de aynı etken üredi. Dissemine kandidiazis açısından yapılan gözdebi muayenesi, batin USG ve EKO'da patolojik bulgulara rastlanmadı ve alınan kan kültürlerinde de üreme olmaması nedeniyle ciltteki lezyonlardan alınan kültürdeki üreme kontaminasyon olarak değerlendirildi. Kaspofungin tedavisinin 21. günü yapılan kontrol endoskopik muayenede ilk endoskopiye göre lezyonlarda minimal gerileme tespit edildi. Özofagustaki lezyonlardan yapılan sürüntünün yaymasında mantar hifleri ve sporları görüldü. Takiplerinde bulantı ve kusmaları azalmakla birlikte devam eden hastanın tedaviye yanıt ve tedavinin devamı açısından kaspofungin tedavisinin 60. günü yapılan kontrol endoskopisinde özofagustaki beyaz sarımtırak, kardiyaya kadar kolonlar halinde uzanan membranöz materyalin ve frajilitenin devam etmekte beraber önceki endoskopik incelemelere göre belirgin gerileme saptandı. Bu arada hasta

kendi isteği ile tedaviyi red etti. Tedavisiz takip edilen hastanın tedaviye ara verdikten 8 gün sonra bulantı, kusma ve yutma güçlüğünün artması, 38°C ateşi olması ve son endoskopide lezyonlardan alınan kültürlerde *C. krusei* üremesinin devam etmesi üzerine kaspofungin tedavisi tekrar başlandı. Tedavinin 3. günü ateşleri geriledi. Takiplerinde bulantı ve kusma şikayetleri kısmen gerileyen hastada kaspofungin tedavisine 22 gün daha devam edilip stoplandı. Antifungal tedavi stoplandıktan 5 gün sonra hastanın doğumu gerçekleştirildi. Doğan bebekte herhangi bir sağlık problemi görülmedi. Doğum sonrası 5 gün hastanede gözlem altında tutulan bebek ve annesinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Doğumdan sonra klinik bulguları tamamen gerileyen hasta kontrol önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Candida özefajiti özefajial kolonizasyon ve epitelyal bariyerin invazyonu ile ilişkili olan iki süreç sonucunda oluşur. Bu iki sürecin birisinde ortaya çıkan herhangi bir bozukluk kandidal özefajit için risk oluşturur. Kolonizasyonun ortaya çıktığı hastalarda bozulmuş hücrel immünite epitelyum bariyerinin invazyonunu kolaylaştırır ve enfeksiyonun oluşmasına neden olur. Bazı yayınlarda *Candida* özefajit prevalansının %1,2'den daha az olduğu bildirilmiş, genellikle disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı gibi şikayetlerle semptomatik olduğu bildirilmiştir (1-3, 8). Olgumuzda ise odinofaji ve göğüs ağrısı olmaksızın gebelikle birlikte olan semptomatik tedaviye yanıt vermeyen şiddetli bulantı, kusma ve boğaz ağrısı yakınmaları vardı.

Tip 1 diabetes mellitus *Candida* özefajiti için risk faktörleri arasındadır. Gebelik, diyabet ve H2 bloker kullanımı birlikteliğinin kandidal özefajiti riskini artırdığı düşünülmektedir. Gebe bir hastada gastroözefajial reflü için verilen tedaviye yanıt alınamamışsa hem özefajit yönünden ve hem de etyolojik tanı için üst gastrointestinal endoskopisi yapılması gerekir (9). Olgumuzda gebelikle birlikte diyabet ve H2 bloker kullanımı öyküsü vardı. Hastaya yapılan üst gastrointestinal endoskopide *Candida* özefajiti bulguları saptanması ile bu tür hastalarda tanı için endoskopik muayeneyi gerekli kılmaktadır.

Candida özefajitinde genellikle etken *C. albicans* olup flukonazol, ketokonazol veya amfoterisin B ile uzun süreli sistemik tedavi gerektirir. Bununla birlikte *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. stellatoidea* gibi diğer türlerle de *Candida* özefajiti nadiren gelişmektedir. *C. krusei* fluconazole doğal olarak dirençli olması açısından *Candida spp*'nin identifiye edilmesi gerekir (10, 11). *C. krusei*'nin etken olduğu yaygın özefajiti olan diyabetik gebe olgumuzda aldığı flukonazol tedavisi kesilip kaspofungin başlandı. Tedaviye yanıtın zor olması ve uzun sürmesinin nedeninin hastada gebelik ile birlikte diyabetin eşlik etmesinden kaynaklandığı kanısındayız.

Sonuç olarak gebelikte inatçı bulantı, kusma ve kilo kaybı görülmesi durumunda ayırıcı tanıda özefajit düşünülmemelidir. Hastanın altta yatan hastalıkları göz önünde bulundurularak etyolojik ajanın ve hastalık seyrinin farklı olacağı, tedavinin uzun süreli planlanması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with *Candida* oesophagitis: are they always present? Int J Clin Pract 2005; 59: 210-213.
2. Scott BB, Jenkins D. Gastro-oesophageal candidiasis. Gut 1982; 23: 137-139.

3. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for *Candida* esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003; 16: 66- 69.
4. Yakoob J, Jafri W, Abid S et al. *Candida* esophagitis: risk factors in non- HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2328-2331.
5. Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 333-338.
6. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterology* 1994; 2: 188-206.
7. Yee J, Wall SD. Infectious esophagitis. *Radiol. Clin. North Am* 1994; 32: 1135-1145.
8. Aleman C, Alegre J, Surinach JM, Jufresa J, Falco V, Fernandez de Sevilla T. Esophageal candidiasis in patients without cellular immunity changes. Report of 7 cases, *Rev Clin Esp* 1996; 196: 375-377.
9. Jeffrey S, Greenspoon and Seth Kivnick. *Candida* esophagitis in an immunocompetent pregnant woman. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1993; 1: 149-152.
10. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Supp 1 1: 11-23.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997-2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1735-1745.

Kabul Tarihi: 08.02.2010